

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/056546 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 403/12,
401/12, 223/16, A61K 31/55, A61P 13/12, 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014118

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Dezember 2004 (10.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 58 004.2 11. Dezember 2003 (11.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE];
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

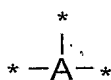
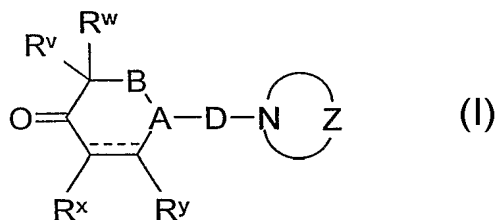
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE).
HAUPT, Andreas [DE/DE]; Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen (DE). BRAJE, Wilfried [DE/DE]; Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln (DE). GENESTE, Hervé [FR/DE]; Rehbachstr. 42, 67141 Neuhofen (DE).

(74) Anwalt: REITSTÖTTER - KINZEBACH; Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

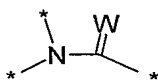
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: KETO LACTAM COMPOUNDS AND USE THEREOF

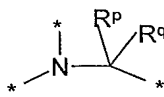
(54) Bezeichnung: KETOLACTAM-VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNG



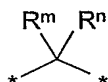
(a)



(b)



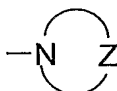
(c)



(d)



(e)



(f)

(57) Abstract: The invention relates to novel keto lactam compounds, hydrogenated derivatives and tautomers thereof. These compounds have valuable therapeutic properties and are particularly suited for treating diseases that respond to the modulation of the dopamine D₃ receptor. The keto lactams have general formula (I), wherein: (a) represents a group of formulas (b) or (c), wherein D is bound to the nitrogen atom and W, R^p and R^q have the meanings cited in Claim 1; -B- represents a bond or (d), wherein R^m and Rⁿ have the meanings cited in Claim 1; (e) represents a single bond or a double bond; R^v, R^w, R^x and R^y have the meanings cited in Claim 1; D represents a linear or branched 2 to 10-membered alkylene chain that can have, as chain members, a heteroatom group K, which is selected among O, S, S(O), S(O)₂, N-R⁸, CO-O, C(O)NR⁸ and/or 1 or 2 non-adjacent carbonyl groups and which can have a cycloalkane diyl group and/or a double or triple bond; (f) represents a saturated or monounsaturated monocyclic nitrogen heterocyclic compound having 5 to 8 cyclic members or a bicyclic saturated nitrogen heterocyclic compound having 7 to 12 cyclic members.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ketolactam-Verbindungen, hydrierte Derivate und Tautomere davon. Diese Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen geeignet, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen. Die Ketolactame gehorchen der allgemeinen Formel (I) worin (a) für eine Gruppe der Formeln (b) oder (c) steht, worin D an das Stickstoffatom gebunden ist und worin W, R^p und R^q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, -B- für eine Bindung oder für (d) steht, worin R^m und Rⁿ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, (e) für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht; R^v, R^w, R^x, R^y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, D für eine lineare oder verzweigte 2 bis 10 gliedrige

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/056546 A1



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Alkylenkette steht, die als Kettenglieder eine Heteroatomgruppe K, die ausgewählt ist unter O, S, S(O), S(O)₂, N-R⁸, CO-O, C(O)NR⁸, und/oder 1 oder 2 nicht benachbarte Carbonylgruppen aufweisen kann und die eine Cycloalkandiy-Gruppe umfassen und/oder eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisen kann; (f) für einen gesättigten oder einfach ungesättigten monocyclischen Stickstoffheterocyclus mit 5 bis 8 Ringgliedern oder einen bicyclischen gesättigten Stickstoffheterocyclus mit 7 bis 12 Ringgliedern steht.

Ketolactam-Verbindungen und ihre Verwendung

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ketolactam-Verbindungen, hydrierte Derivate und Tautomere davon. Diese Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen geeignet, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen.
- 10 Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin. Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zu denen z. B. Schizophrenie, Depression oder Parkinson-
- 15 Krankheit zählen. Eine mögliche Behandlung dieser und anderer Erkrankungen basiert auf der Gabe von Substanzen, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.
- 20 Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren. In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonsmittel zu vermitteln scheint (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, S. 231-59 "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").
- 25
- 30 Mittlerweile teilt man die Dopamin-Rezeptoren in zwei Familien ein: Einerseits die D₂-Gruppe, bestehend aus D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren, andererseits die D₁-Gruppe bestehend aus D₁- und D₅-Rezeptoren. Während D₁- und D₂-Rezeptoren weit verbreitet sind, scheinen D₃-Rezeptoren hingegen regioselektiv exprimiert zu werden. So findet man diese Rezeptoren vorzugsweise im limbischen System, den Projektionsbereichen des mesolimbischen Dopaminsystems, vor allem im Nucleus accumbens, aber auch in
- 35 anderen Bereichen, wie der Amygdala. Wegen dieser vergleichsweise regioselektiven Expression gelten D₃-Rezeptoren als nebenwirkungsarmes Target, und es wird angenommen, dass ein selektiver D₃-Ligand wohl die Eigenschaften bekannter Antipsychotika, nicht aber ihre Dopamin-D₂-Rezeptor-vermittelten neurologischen Nebenwirkungen haben sollte (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular
- 40

Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

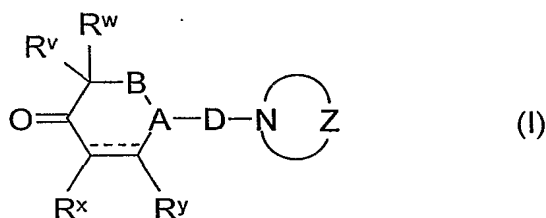
Verbindungen mit Dopamin-D₃-Rezeptoraffinität wurden verschiedentlich im Stand der Technik beschrieben, z.B. in WO 96/02519, WO 96/02520, WO 96/02249, WO 96/02246, WO 97/25324, WO 00/42036, DE 10131543 und WO 99/02503. Diese Verbindungen besitzen teilweise hohe Affinitäten zum Dopamin-D₃-Rezeptor. Sie werden daher zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems vorgeschlagen.

10

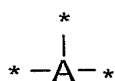
Es besteht jedoch grundsätzlich ein Bedarf, weitere Verbindungen mit Dopamin-D₃-Rezeptoraffinität bereitzustellen, sei es, um das pharmakologische Bindungsprofil zu verbessern, oder weil die Verbindungen Standes der Technik unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, eine schlechte Cerebralverfügbarkeit aufweisen oder nur eine geringe Bioverfügbarkeit besitzen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden wirken.

20

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Derivate von Ketolactamen, welche der allgemeinen Formel I



worin



für eine Gruppe der Formeln oder steht, worin D an das Stickstoffatom gebunden ist und worin

25


R^p und R^q unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl;

30

W für O, S oder eine Gruppe N-R^z steht, worin R^z ausgewählt ist unter gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl

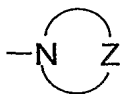
35

und * die Bindungsstellen angibt;

- 5
10
15
20
25
30
35
- B- für eine Bindung oder für  steht, worin R^m und Rⁿ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl, oder wenn der Stickstoff in der Gruppe A an B gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe bedeuten kann und * die Bindungsstellen angibt;
- für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht;
- R^v, R^w unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeuten;
- R^x, R^y unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeuten, oder
- R^x, R^y gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind auch einen kondensierten Phenylring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclen bilden können, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aufweist, die ausgewählt sind unter N, O und S, wobei der kondensierte Phenylring sowie der kondensierte aromatische Heterocyclen 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen können, die ausgewählt sind unter gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, CN, OR¹, NR²R³, NO₂, SR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR²R³, CONR²R³, COOR⁵, COR⁶, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkynyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyloxy und Halogen; worin
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, wobei R³ auch eine Gruppe COR⁷ bedeuten kann, wobei R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, wobei R² mit R³ auch gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclen bilden kann,

der ein Heteroatom, ausgewählt unter O, S und NR^8 als Ringglied aufweisen kann, wobei R^8 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

- 5 D für eine lineare oder verzweigte 2 bis 10 gliedrige Alkylenkette steht, die als Kettenglieder eine Heteroatomgruppe K, die ausgewählt ist unter O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{N}-\text{R}^8$, $\text{CO}-\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$, und/oder 1 oder 2 nicht benachbarte Carbonylgruppen aufweisen kann und die eine Cycloalkandiy-Gruppe umfassen und/oder eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisen kann;



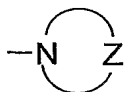
- 10 für einen gesättigten oder einfach ungesättigten monocyclischen Stickstoffheterocyclus mit 5 bis 8 Ringgliedern oder einen bicyclischen gesättigten Stickstoffheterocyclus mit 7 bis 12 Ringgliedern steht, wobei der mono- und der bicyclische Stickstoffheterocyclus gegebenenfalls als Ringglied ein weiteres Heteroatom, ausgewählt unter Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, aufweist, wobei der mono- oder bicyclische Stickstoffheterocyclus unsubstituiert sein kann oder einen Rest R^a trägt, wobei
- 15

- 20 R^a für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_1 - C_{10} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_{10} -Alkylcarbonyl, C_1 - C_{10} -Alkylsulfonyl, C_1 - C_{10} -Cyanoalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Phenoxycarbonyl, Phenyl- C_1 - C_{10} -alkyloxycarbonyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 3- bis 8-gliedriges Heterocyclylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl steht, wobei Heterocyclyl in den vorgenannten Resten ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt unter S, O und N, aufweisen kann, und

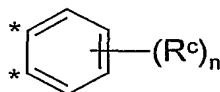
- 30 worin die 6 zuletzt genannten Reste am Heterocyclus bzw. am Phenylring 1, 2 oder 3 Substituenten R^b aufweisen können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_4 - C_{10} -Bicycloalkyl und C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein können, Halogen, CN , OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^5 , CONR^2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, COOR^5 , COR^6 , $\text{O}-\text{COR}^6$, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, und Phenyl, wobei Phenyl und Heterocyclyl in den zwei zuletzt genannten Substituenten R^b gegebenenfalls ein oder zwei Substituenten tragen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, NR^2R^3 , CN , C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen, und wobei 2 an benachbarte C-Atome des
- 40

und wobei 2 an benachbarte C-Atome des aromatischen Rests gebundene Substituenten R^b gemeinsam für C_3 -oder C_4 -Alkylen stehen können oder gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, für einen ankondensierten, ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Carbocyclus oder für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Stickstoffatomen als Ringglieder stehen können; oder

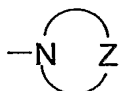
R^a für eine Gruppe E-Ar steht, worin E für eine Bindung oder für lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 4 C-Atomen und insbesondere für $(CH_2)_p$ steht, worin p für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht, und Ar ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und 5- oder 6-gliederigem Heteroaryl, das ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt unter S, O und N als Ringglieder aufweist und das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 der vorgenannten Substituenten R^b aufweisen kann; oder



für einen gesättigten monocyclischen Stickstoffheterocyclus mit 5 bis 7 Ringatomen steht, der einen ankondensierten Benzolring der Formel

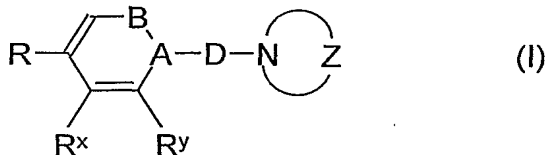


trägt, worin * die Bindungsstellen an den gesättigten monocyclischen Heterocyclus bezeichnen; R^c gleich oder verschieden sein kann und die für R^b zuvor genannten Bedeutungen aufweist und n für 0, 1, 2 oder 3 steht;



wobei gegebenfalls noch 1, 2, 3 oder 4 weitere C_1 - C_4 -Alkylgruppen als Substituenten aufweisen kann;

die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze dieser Verbindungen sowie die Tautomere der Formel I'



worin R für Halogen, eine Gruppe $O-R^1$, worin R^1 die zuvor genannten Bedeutungen aufweist, oder für eine Gruppe $O-C(O)R^9$ steht, wobei R^9 für Wasserstoff, gegebenen-

falls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder Phenyl steht, wobei die zwei letztgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy, NR²R³, CN, C₁-C₂-Fluoralkyl oder Halogen, und die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze der

5 Tautomere I'.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die Verbindungen der allgemeinen Formel I, die Tautomere der Formel I' sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze der Verbindungen I und ihrer Tautomere I'.

10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung Verbindungen der allgemeinen Formel I, der Tautomere der Formel I' sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze der Verbindungen I und ihrer Tautomere I' zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

15

Zu den Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen zählen insbesondere Störungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere affektiven Störungen, neurotische

20 Störungen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen, speziell Schizophrenie und Depression und weiterhin Nierenfunktionsstörungen, insbesondere Nierenfunktionsstörungen, die durch Diabetes-Mellitus hervorgerufen werden (siehe WO 00/67847).

20

Erfindungsgemäß verwendet man zur Behandlung der vorstehend genannten Indikationen wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, ein Tautomere der Formel I' oder ein physiologisch verträglichen Säureadditionssalze einer Verbindung I oder eines Tautomere I'. Sofern die Verbindungen der Formel I oder ihre Tautomere I' ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen, können auch Enantiomerengemische,

25 insbesondere Racemate, Diastereomerengemische, Tautomerengemische, vorzugsweise jedoch die jeweiligen im Wesentlichen reinen Enantiomere, Diastereomere und Tautomere eingesetzt werden.

30

Ebenfalls brauchbar sind physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sowie der Tautomere I', vor allem Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, C₁-C₄-Alkylsulfonsäuren wie Methansulfonsäure, aromatische Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure,

35 Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure und Benzoessäure in Betracht. Weitere brauchbare

40

Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

Halogen steht hier und im folgenden für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

5

C_n-C_m-Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthio, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylcarbonyl etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit n bis m Kohlenstoffatomen, z.B. 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl und dergleichen.

10

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes C_n-C_m-Alkyl" steht für einen Alkylrest mit n bis m C-Atomen, der teilweise oder vollständig durch Halogen, insbesondere durch Chlor oder Fluor substituiert sein kann und der einen oder mehrere, z.B. 1, 2 oder 3 von Halogen verschiedene Substituenten tragen kann, die ausgewählt sind unter Halogen, CN, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Heterocycloalkyl, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, OR¹¹, COOR¹¹, NR¹²R¹³, SO₂NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³, O-CONR¹²R¹³, S-R¹⁴, SOR¹⁵, SO₂R¹⁵, OCOR¹⁶ und COR¹⁶. Hierin hat R¹¹ die für R¹ angegebene Bedeutung, R¹² die für R² angegebene Bedeutung, R¹³ die für R³ angegebene Bedeutung, R¹⁴ die für R⁴ angegebene Bedeutung, R¹⁵ die für R⁵ angegebene Bedeutung und R¹⁶ die für R⁶ angegebene Bedeutung. Insbesondere stehen R¹¹ - R¹⁶ für Wasserstoff. C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Bevorzugte Substituenten an Alkyl sind unter OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, C₃-C₇-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertem Phenyl ausgewählt. Im Falle von OH, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl ist es insbesondere nur ein Substituent. Derartige Reste werden im Folgenden auch als C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl wie Methoxymethyl, 1- oder 2-Methoxyethyl, 1-Methoxy-1-methylethyl oder 2-Methoxy-1-methylethyl, 1-, 2- oder 3-Methoxypropyl, Ethoxymethyl, 1- oder 2-Ethoxyethyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, 1-Hydroxymethyl, 1- oder 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 1-, 2- oder 3-Hydroxypropyl etc., C₃-C₆-Cycloalkyl C₁-C₆-alkyl wie Cyclopropylmethyl, Cyclohexylmethyl, oder Phenyl-C₁-C₆-alkyl bezeichnet. Im Falle von Halogen-Substituenten werden diese Reste auch als Halogenalkyl bezeichnet.

15

20

25

30

35

C₁-C₆-Halogenalkyl (auch in Resten wie C₁-C₆-Halogenalkoxy) steht für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 C-Atomen, wie oben definiert, in der alle oder ein Teil, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 der Wasserstoffatome durch Halogenatome, insbesondere durch Chlor oder Fluor ersetzt sind. Bevorzugtes Halogenalkyl ist C₁-C₂-Fluoralkyl oder C₁-C₂-Fluorchloralkyl insbesondere CF₃, CHF₂, CF₂Cl, CH₂F, CH₂CF₃.

40

C₃-C₁₀-Cycloalkyl, auch in Resten wie Cycloalkylalkyl, Cycloalkylcarbonyl und Cycloalkylcarbonylalkyl steht für einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 10 und vorzugsweise

3 bis 6 C-Atomen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

5 C₃-C₁₀-Heterocycloalkyl, auch in Resten wie Heterocycloalkylalkyl, Heterocycloalkyl-carbonyl und Heterocycloalkylcarbonylalkyl steht für einen gesättigten heterocyclischen Rest mit Ringgliedern, wobei 1, 2 oder 3 Ringglieder ein Heteroatom ausgewählt unter N, O und S sind wie Oxiranyl, Oxetanyl, Aziranyl, Azetanyl, Tetrahydrofurfuryl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Morpholinyl.

10 C₄-C₁₀-Bicycloalkyl steht für einen bicycloaliphatischen Rest mit 4 bis 10 C-Atomen wie in Bicyclo[2.1.0]pentyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[3.1.0]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptanyl, Bicyclo[3.2.0]heptanyl, Bicyclo[2.2.2]octanyl, Bicyclo[3.2.1]octanyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl und Bicyclo[4.4.0]decyl.

15 C₆-C₁₀-Tricycloalkyl steht für einen tricycloaliphatischen Rest mit 6 bis 10 C-Atomen wie in Adamantyl.

20 C₂-C₆-Alkenyl steht für einen einfach ungesättigten linearen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, z.B. für Vinyl, Allyl (2-Propen-1-yl), 1-Propen-1-yl, 2-Propen-2-yl, Methallyl (2-Methylprop-2-en-1-yl) und dergleichen. C₃-C₄-Alkenyl steht insbesondere für Allyl, 1-Methylprop-2-en-1-yl, 2-Buten-1-yl, 3-Buten-1-yl, Methallyl, 2-Penten-1-yl, 3-Penten-1-yl, 4-Penten-1-yl, 1-Methylbut-2-en-1-yl, 2-Ethylprop-2-en-1-yl.

25 C₂-C₆-Halogenalkenyl steht für eine Alkenylgruppe wie oben definiert, in der alle oder ein Teil, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 der Wasserstoffatome durch Halogenatome, insbesondere durch Chlor oder Fluor ersetzt sind.

30 C₂-C₆-Alkinyl steht für einen Kohlenwasserstoffrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, der eine Dreifachbindung aufweist, z.B. für Propargyl (2-Propin-1-yl), 1-Methylprop-2-in-1-yl, 2-Butin-1-yl, 3-Butin-1-yl, 2-Pentin-1-yl, 1-Pentin-3-yl etc.

35 C₂-C₆-Halogenalkinyl steht für eine Alkenylgruppe wie oben definiert, in der alle oder ein Teil, z.B. 1, 2, 3, 4 oder 5 der Wasserstoffatome durch Halogenatome, insbesondere durch Chlor oder Fluor ersetzt sind.

40 Phenyl-C₁-C₄-alkyl steht für eine C₁-C₄-Alkylrest, wie oben definiert, in dem ein Wasserstoffatom durch einen Phenylrest ersetzt ist wie in Benzyl oder 2-Phenylethyl.

Gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht für Phenyl, dass gegebenenfalls einen oder mehrere, z.B. 1, 2 oder 3 der nachfolgenden Substituenten aufweist: Halogen, Nitro, Cyano, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, OR²¹, COOR²¹, NR²²R²³, SO₂NR²²R²³,
5 CONR²²R²³, O-CONR²²R²³, S-R²⁴, SOR²⁵, SO₂R²⁵, OCOR²⁶ und COR²⁶. Beispiele für geeignete Substituenten an Phenyl sind insbesondere Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, Nitro, NH₂, Cyano, COOH, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-
10 Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino und/oder C₁-C₄-Alkylaminosulfonyl. Hierin hat R²¹ die für R¹ angegebene Bedeutung, R²² die für R² angegebene Bedeutung, R²³ die für R³ angegebene Bedeutung, R²⁴ die für R⁴ angegebene Bedeutung, R²⁵ die für R⁵ angegebene Bedeutung und R²⁶ die für R⁶ angegebene Bedeutung. Insbesondere stehen R²¹ - R²⁶ für Wasserstoff. C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl.
15

Der Begriff „Alkylen“ umfasst grundsätzlich geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise mit 2 bis 10 und besonders bevorzugt 3 bis 8 Kohlenstoffatomen wie Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-
20 1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, Hex-1,3-ylen, Hex-2,4-ylen, Hex-1,4-ylen, Hex-1,5-ylen, Hex-1,6-ylen und dergleichen. C₀-Alkylen steht für eine Einfachbindung, C₁-Alkylen für Methylen und C₂-Alkylen für 1,1-Ethylen oder 1,2-Ethylen.
25

Der Begriff 3 bis 8 gliedriges Heterocyclyl umfasst gesättigte (= Heterocycloalkyl), teilweise ungesättigte heterocyclische Reste und aromatische Heterocyclen (Heteroaryl) der Ringgröße 3, 4, 5, 6, 7 und 8, insbesondere der Ringgröße 5 oder 6, die 1, 2 oder 3 Heteroatome als Ringglieder aufweisen. Die Heteroatome sind dabei ausgewählt unter
30 O, S und N.

Beispiele für gesättigtes 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl sind Oxiranyl, Oxetanyl, Aziranyl, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny, Pyrrolidiny, Oxazolidiny, Tetrahydrofuryl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Hexahydroazepiny, Hexyhydrooxepiny, und Hexahydrothiepi-
35 nyl.

Beispiele für teilweise ungesättigtes 3- bis 8 gliedriges Heterocyclyl sind Di- und Tetrahydropyridiny, Pyrroliny, Oxazoliny, Dihydrofuryl, Tetrahydroazepiny, Tetrahydrooxepiny, und Tetrahydrothiepi-
40 nyl.

Beispiele für 5- gliedrige heteroaromatische Reste (= 5-gliedriges Heteroaryl) sind solche mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen als Ringglieder, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, z.B. Pyrrol, Thiophen, Furan, Oxazol, Isoxazol,
45

gewählt sind unter O, N und S, z.B. Pyrrol, Thiophen, Furan, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,4-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3,4-Triazol, Tetrazol. Beispiele für 6-gliedrige heteroaromatische Reste (= 6-gliedriges Heteroaryl), die 1 oder 2 Stickstoffatome als Ringglieder aufweisen sind vor allem 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2- oder 3-Pyrazinyl sowie 3- oder 4-Pyridazinyl. Die 6-gliedrigen heteroaromatischen Reste können die oben angegebenen Substituenten aufweisen und/oder mit einem nichtaromatischen oder aromatischen Carbocyclus, insbesondere einem Benzol- oder Cyclohexen-Ring condensiert sein wie in Benzo[b]pyridin (= Chinolin), Benzo[c]pyridin (Isochinolin), Benzo[b]pyrimidin (Chinazolin), Cinnolin, Phthalazin oder Chinoxalin. In den 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Resten Ar erfolgt die Bindung an die Gruppe (CH₂)_p vorzugsweise über ein Kohlenstoffatom.

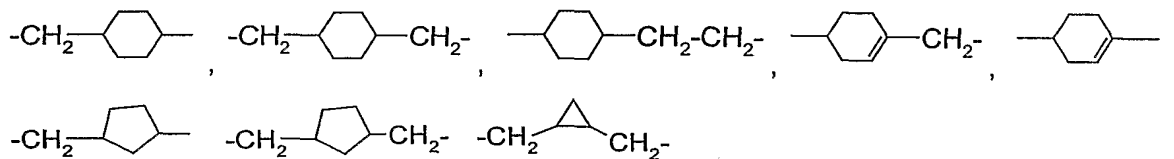
In Zusammenhang mit der Gruppe D befinden sich die beiden Bindungsstellen der Alkylenkette in der Regel nicht an dem gleichen C-Atom sondern bilden, gegebenenfalls zusammen mit der Heteroatomgruppe K und/oder der Carbonylgruppe eine wenigstens zwei- vorzugsweise wenigstens drei- und insbesondere wenigstens viergliedrige Kette, die das Stickstoffatom in der Gruppe A von dem Stickstoffatome des Stickstoffheterocyclus NZ durch mindestens 3, vorzugsweise durch mindestens 4 und insbesondere durch mindestens 5 Bindungen voneinander trennt. Wenn D keine Carbonylgruppe und keine Heteroatomgruppe K aufweist, umfasst D vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome, insbesondere 4 bis 8 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt 4 bis 6 Kohlenstoffatome als Kettenglieder. Die Kette zwischen dem Atom A und dem Stickstoffatom von NZ weist dann mindestens 3 und insbesondere wenigstens 4 Kohlenstoffatome auf. Wenn D eine Carbonylgruppe oder eine Heteroatomgruppe K aufweist, umfasst D neben diesen Gruppen in der Regel 1 bis 10 Kohlenstoffatome, insbesondere 2 bis 8 Kohlenstoffatome und speziell 3 bis 5 Kohlenstoffatome als Kettenglieder. Die Anzahl der Kettenglieder einschließlich der Gruppe K und/oder der Carbonylgruppe ist dabei so gewählt, dass das Stickstoffatom in der Gruppe A von dem Stickstoffatome des Stickstoffheterocyclus NZ durch mindestens 3, vorzugsweise durch mindestens 4 und insbesondere durch mindestens 5 Bindungen voneinander getrennt ist. Außerdem können die gesättigten C-C-Bindungen in Alkylen durch ungesättigte Bindungen (Alkenylen; Alkinylen) ersetzt sein. So können sich geradkettige oder verzweigte ungesättigte Reste ergeben, deren Anzahl und Anordnung der Kohlenstoffatome derjenigen der zuvor genannten Alkylenreste entspricht, wobei jedoch eine oder mehrere Einfachbindungen durch entsprechende ungesättigte Doppel- bzw. Dreifachbindungen ersetzt sind. Außerdem kann D einen Cycloalkandiyl-Rest, vorzugsweise einen C₃-C₇-Cyloalkandiyl-Rest, insbesondere einen C₄-C₇-Cyloalkan-1,2-, -1,3- oder 1,4-diyl-Rest umfassen, z.B. Cyclopropan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,2- oder 1,3-diyl, Cyclopentan-1,2- oder -1,3-diyl, Cyclohexan-1,2-, 1,3- oder -1,4-diyl-Rest, oder einen Cycloheptan-1,2-, -1,3- oder 1,4-diyl-Rest. Dieser Cycloalkandiylrest ist Bestandteil der Kette D. Mit ande-

ren Worten, ein Teil des Cycloalkandiyl-Restes bildet mit den übrigen Kettengliedern die Kette D, wobei hinsichtlich der Trennung der Stickstoffatome in B und NZ der kleinere Teil des Cycloalkandiyl-Restes maßgeblich ist.

- 5 Wenn die Alkylengruppe in D wenigstens ein Heteroatom, eine Heteroatomgruppe K und/oder eine Carbonylgruppe umfasst, können diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle angeordnet sein. Vorzugsweise ist das Heteroatom nicht an das Stickstoffatom der Gruppe A oder an das Stickstoffatom von NZ gebunden. Vorzugsweise ist eine Carbonylgruppe an das Stickstoffatom der Gruppe A oder an das Stickstoffatom der
- 10 Gruppe NZ gebunden.

Beispiele für geeignete Gruppen D sind: $(CH_2)_k$ mit $k = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $CH(CH_3)(CH_2)_l$ mit $l = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$ oder 9 , $CH_2CH(CH_3)(CH_2)_k$ mit $k' = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ oder 8 , *cis*- und *trans*- $CH_2-CH=CH-CH_2$, $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$,

15 $CH_2CH_2CH=CHCH_2$, $CH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2$, $CH_2C(=CH_2)CH_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$, $C(O)(CH_2)_l$, $C(O)-CH_2CH=CHCH_2$, $C(O)-CH_2C(CH_3)=CHCH_2$, $C(O)-CH_2C(=CH_2)CH_2$, $C(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2$,



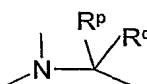
- 20 $CH_2-O-CH_2-CH_2$, $CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$, $C(O)O-CH_2$, $C(O)O-CH_2CH_2$, $C(O)-O-CH_2CH_2CH_2$, $C(O)-O-CH_2CH=CHCH_2$, $C(O)-O-CH_2C(CH_3)=CHCH_2$, $C(O)-O-CH_2C(=CH_2)CH_2$, $C(O)-O-CH(CH_3)CH_2$ und $C(O)-O-CH_2CH(CH_3)CH_2$.

- 25 Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Dopamin- D_3 -Rezeptor-Liganden sind solche Verbindungen I besonders bevorzugt, worin D in Formel I bzw. I' für C_3 - C_{10} -Alkylen, insbesondere für C_4 - C_8 -Alkylen und speziell für C_4 - C_6 -Alkylen steht, das eine Doppelbindung aufweisen kann, oder $C(O)C_2$ - C_9 -Alkylen, insbesondere $C(O)C_3$ - C_8 -Alkylen und speziell $C(O)C_3$ - C_5 -Alkylen bedeutet, das eine
- 30 Doppelbindung aufweisen kann. Insbesondere steht D für eine Gruppe $(CH_2)_k$ oder eine Gruppe $C(O)(CH_2)_l$, worin k und l unabhängig voneinander die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und insbesondere für eine ganze Zahl von 3 bis 8 stehen. Besonders bevorzugt steht k für 4, 5 oder 6 und l für 3, 4 oder 5.

- 35 Sofern A für eine Gruppe oder B für eine Carbonylgruppe steht, dann bedeutet D vorzugsweise C_3 - C_{10} -Alkylen, insbesondere C_4 - C_8 -Alkylen und speziell C_4 - C_6 -Alkylen, das eine Doppelbindung aufweisen kann, insbesondere C_4 - C_6 -Alkylen, das eine Doppelbindung aufweisen kann, und speziell $(CH_2)_k$ worin k die zuvor genannten

Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweist.

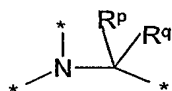
W steht insbesondere für Sauerstoff.

- 5 Sofern A für  steht, bedeutet D vorzugsweise eine Gruppe C(O)C₂-C₉-Alkylen, insbesondere C(O)C₃-C₈-Alkylen, das eine Doppelbindung aufweisen kann. Insbesondere steht D für eine Gruppe C(O)(CH₂)_l, worin l für die zuvor genannten Bedeutungen hat und insbesondere für 3, 4 oder 5 steht.

- 10 In einer ersten Ausführungsform der Erfindung steht B in den Formeln I und I' für eine Carbonylgruppe oder eine Gruppe CR^mRⁿ, worin R^m und Rⁿ die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und insbesondere für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen. Insbesondere steht wenigstens einer der Reste R^m oder Rⁿ und speziell beide Reste R^m und Rⁿ für Wasserstoff.
- 15 In einer zweiten Ausführungsform der Erfindung steht B in den Formeln I und I' für eine Bindung.

- 20 Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen I und I' als Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden sind solche Verbindungen I und I' bevorzugt, worin das Stickstoffatom der Gruppe A mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, das die Gruppe R^x trägt.

Insbesondere steht A für eine Gruppe der Formel .

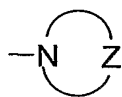
- 25 Sofern A für eine Gruppe der Formel  steht, dann stehen R^p und R^q unabhängig voneinander insbesondere für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl. Insbesondere steht wenigstens einer der Reste R^p oder R^q und speziell beide Reste R^p und R^q für Wasserstoff.

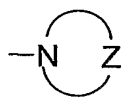
- 30 Die Reste R^v und R^w stehen unabhängig voneinander insbesondere für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl. Insbesondere steht wenigstens einer der Reste R^v oder R^w und speziell beide Reste R^v und R^w für Wasserstoff.

- 35 Unter den Verbindungen der Formel I sind solche Verbindungen bevorzugt, worin R^x und R^y gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, für einen kondensierten Benzolring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus stehen, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aufweist, die ausgewählt sind unter N, O und S,

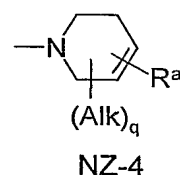
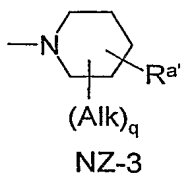
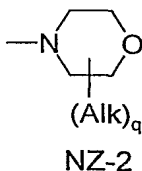
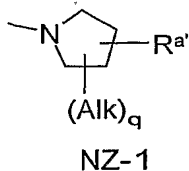
wobei der kondensierte Phenylring sowie der kondensierte aromatische Heterocyclus 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen können, die ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, CN, OR¹, NR²R³, NO₂, SR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR²R³, CONR²R³, COOR⁵, COR⁶, C₁-C₂-Fluoralkyl, C₁-C₂-Fluoralkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl und Halogen; worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen. Bevorzugte Substituenten sind C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und Halogen. Hierunter sind insbesondere solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R^x und R^y gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, für einen gegebenenfalls in der zuvor beschriebenen Weise substituierten, kondensierten Benzolring stehen.

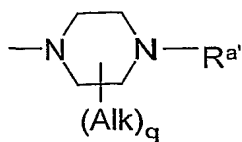
In einer anderen Ausführungsform der Erfindungen stehen R^x und R^y unabhängig voneinander für Wasserstoff C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, Halogen, CN, C₁-C₄-Alkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder für C₃-C₆-Cycloalkyl und insbesondere für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl. Die Bindung ----- steht dann insbesondere für eine Einfachbindung.



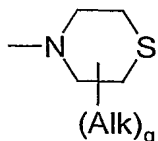
Bei den Gruppen der Formel , im Folgenden auch als NZ bezeichnet, handelt es sich um einen gesättigten oder einfach ungesättigten mono- oder bicyclischen Stickstoffheterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom als Ringglied umfasst, das unter Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt ist. Im Falle der bicyclischen Gruppen NZ sind üblicherweise die beiden, den Bicyclus bildenden Ringe, unabhängig voneinander 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig, wobei die Gesamtzahl der Ringlieder im Bereich von 7 bis 12 liegt. Die Gruppe NZ kann eine Gruppe R^a oder einen ankondensierten Benzolring aufweisen, der seinerseits in der oben beschriebenen Weise substituiert sein kann. Zusätzlich kann NZ ein, zwei, drei oder vier weitere C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen tragen.

Beispiele für geeignete Gruppen NZ sind die im folgenden angegebenen mono- und bicyclischen Reste NZ-1 bis NZ-24.

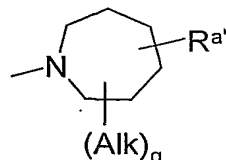




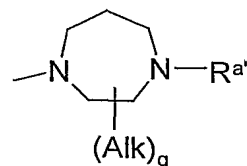
NZ-5



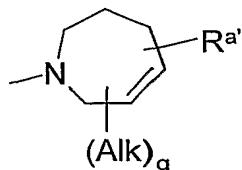
NZ-6



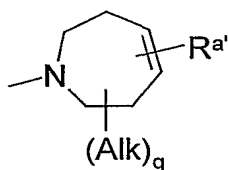
NZ-7



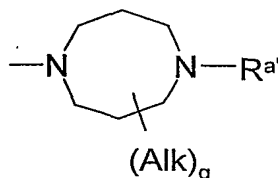
NZ-8



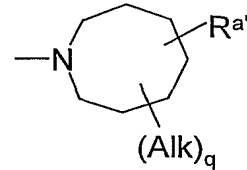
NZ-9



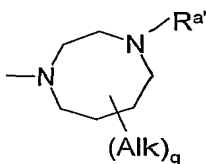
NZ-10



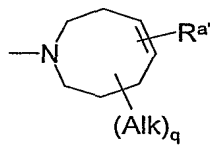
NZ-11



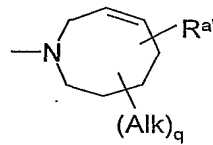
NZ-12



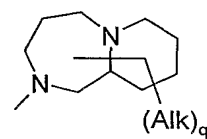
NZ-13



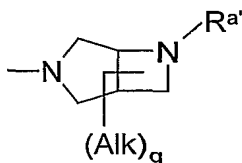
NZ-14



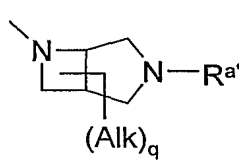
NZ-15



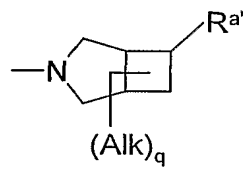
NZ-16



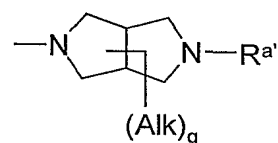
NZ-17



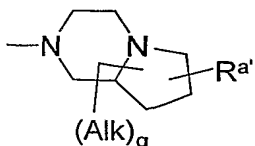
NZ-18



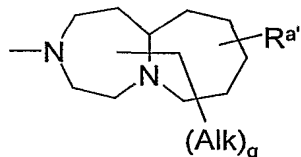
NZ-19



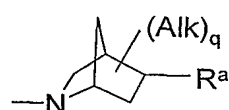
NZ-20



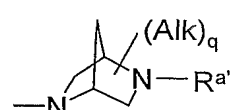
NZ-21



NZ-22



NZ-23



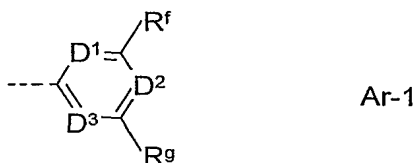
NZ-24

In den Resten NZ-1 bis NZ-24 steht R^a für Wasserstoff oder weist die zuvor für R^a angegebenen Bedeutungen auf. Die Variable q steht für 0, 1, 2, 3 oder 4, insbesondere für 0 oder 1 und Alk steht für eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen. Unter den Resten NZ sind monocyclische Reste bevorzugt. Sofern R^a für einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R^a steht, ist R^a in den Resten NZ-3 bis NZ-5 und NZ-7 bis NZ-15 in der 4- oder in der 5-Position, bezogen auf das Stickstoffatom, welches an D bindet, angeordnet. In den bicyclischen Resten NZ-16 bis NZ-24 kann für $q \neq 0$ Alk an einem oder beiden der Ringe angeordnet sein.

Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors sind solche Verbindungen bevorzugt, worin NZ eine Gruppe R^a aufweist, und hierunter insbesondere monocyclischen Reste NZ, die eine Gruppe R^a aufweisen.

Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden sind solche Verbindungen I besonders bevorzugt, worin die Gruppe NZ als Rest R^a einen Rest E-Ar und insbesondere einen Rest (CH₂)_p-Ar aufweist. Hierin haben Ar und E die zuvor genannten Bedeutungen, und p steht für 0, 1, 2, 3 oder 4 und insbesondere für 0 oder 1.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen I und I', in denen die Gruppe NZ als Rest R^a eine Gruppe der Formel (CH₂)_p-Ar aufweist, sind insbesondere solche Verbindungen bevorzugt worin p = 0 ist und Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder s-Triazinyl steht, die 1, 2 oder 3 der vorgenannten Reste R^b aufweisen. Insbesondere steht Ar dann für einen Rest der Formel Ar-1



steht, worin die Variablen D¹ bis D³ unabhängig voneinander für N, CH oder C-R^b stehen. Hierin hat R^b eine der zuvor genannten Bedeutungen. R^f und R^g stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder weisen eine der für R^b angegebenen Bedeutungen auf.

In einer ersten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht in Formel Ar-1 wenigstens eine der Variablen D¹ bis D³ für N und die verbleibenden Variablen stehen für CH, wobei eine der Variablen D¹ bis D³ auch für C-R^b stehen kann, wenn eine der Variablen R^f für Wasserstoff steht. Hierunter bevorzugt sind Verbindungen I und I', worin D¹ und speziell D¹ und D² für Stickstoff und die übrigen Variablen jeweils für CH stehen. Vorzugsweise stehen R^f und R^g in dieser Ausführungsform unabhängig voneinander für die folgenden Gruppen: Wasserstoff, OR¹, NR²R³, CN, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₄-C₁₀-Bicycloalkyl, C₆-C₁₀-Tricycloalkyl, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können, Halogen, CN, OR¹, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, und Phenyl, wobei Phenyl und Heterocyclyl gegebenenfalls ein oder zwei Substituenten tragen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NR²R³, CN, C₁-C₂-Fluoralkyl und Halo-

gen. Vorzugsweise ist R^x von Wasserstoff verschieden. Insbesondere sind sowohl R^f als auch R^g von Wasserstoff verschieden. Insbesondere steht R^f für C_1 - C_6 -Alkyl, besonders bevorzugt für verzweigtes C_3 - C_6 -Alkyl und speziell für tert.-Butyl. R^g ist vorzugsweise ausgewählt unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl und C_1 - C_2 -Fluoralkyl. Besonders bevorzugt weisen R^f und R^g gemeinsam die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung stehen alle Variablen D^1 bis D^3 in Ar-1 für CH oder eine Gruppe $C-R^b$. Vorzugsweise sind R^f , R^g und R^b in dieser Ausführungsform ausgewählt unter Wasserstoff, OR^1 , NR^2R^3 , CN, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_4 - C_{10} -Bicycloalkyl, C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein können, Halogen, CN, OR^1 , 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, und Phenyl, wobei Phenyl und Heterocyclyl gegebenenfalls ein oder zwei Substituenten tragen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, NR^2R^3 , CN, C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen. Besonders bevorzugt weist Ar-1 dann wenigstens einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten auf. Bevorzugte, von Wasserstoff verschiedene Substituenten sind in diesem Fall ausgewählt unter Halogen, speziell Chlor oder Fluor, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy und CN. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht dann Ar-1 für 2,3-Dichlorphenyl.

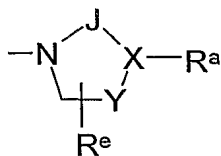
Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen I und I', in denen die Gruppe NZ einen Rest R^a der Formel $(CH_2)_p$ -Ar aufweist, sind weiterhin solche Verbindungen bevorzugt worin $p = 1$ ist und Ar die zuvor genannten Bedeutungen aufweist. Insbesondere steht Ar für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1-Oxa-3,4-diazolyl oder 1-Thia-3,4-diazolyl, die unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen können. Speziell steht Ar dann für Phenyl, Pyridyl, Thiadiazolyl, Thienyl oder Imidazolyl, das 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen kann. Bevorzugte Reste R^b sind dann insbesondere Halogen, speziell Chlor oder Fluor, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkyl und/oder C_1 - C_4 -Halogenalkoxy.

In den Verbindungen I, in denen NZ einen Rest der Formel E-Ar trägt kann Ar, sofern es für Phenyl oder einen heteroaromatischen Rest steht, auch mit einem aromatischen oder heteroaromatischen 5- oder 6-gliedrigen Cyclus der oben genannten Art kondensiert sein, z.B. mit einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder nichtaromatischen Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 unter O, N und S ausgewählte Heteroatome aufweist, z.B. mit Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thi-

azol, Isothiazol, 1,4-Dioxan, 1,4-Oxazinan oder 1,3-Dioxolan, wie in Chinolin, Isochinolin, 4H-Chinolizin, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- oder 2,7-Naphthyridin, Indol, Indolizin, 1- oder 2-Benzofuran, 1- oder 2-Benzothiophen, 1,3-Benzoxazol, Benz[1,2-b und 1,2-c]oxazol, 1,3-Benzothiazol, 1,3-Benzimidazol, Benzo[1,2-b und 1,2-c]isothiazol, Chinazolin, Chromen, Chroman, 1,4-Benzopiperazin, 1- oder 2-Benzopiperidin, Benzo[1,4-b]oxazinan, Benzo[1,3-b]dioxolan oder Benzo[1,4-b]dioxan. Phenyl und die aromatischen Heterocyklen, insbesondere Phenyl und Pyridyl können auch mit einem 5- oder 6-gliedrigen, Carbocylus kondensiert sein, z.B. mit Benzol, Cyclohex(adi)en Cyclopent(adi)en, wie in Naphthanlin, Indan, Inden, Chinolin, Isochinolin, Di- oder Tetrahydronaphthalin. In derartigen Resten erfolgt die Bindung von Ar über den Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinylteil des bicyclischen Rests.

Ebenfalls bevorzugt sind Gruppen R^a , die ausgewählt sind unter nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffresten mit 1 bis 14-C-Atomen, insbesondere C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl und C_3 - C_{10} -Heterocycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl. C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht dann insbesondere für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Gleiches gilt für die Reste C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl und C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl. C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl steht dann insbesondere für Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl. Gleiches gilt für die Reste C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl und C_3 - C_{10} -Heterocycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl. In dieser Ausführungsform sind Verbindungen besonders bevorzugt, worin R^a für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

Insbesondere gehorchen die Reste NZ der Formel:



worin

R^a die zuvor genannten Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweist;

J für CH_2 , CH_2-CH_2 oder $CH_2-CH_2-CH_2$ und insbesondere für CH_2-CH_2 steht;

X für CH oder N und

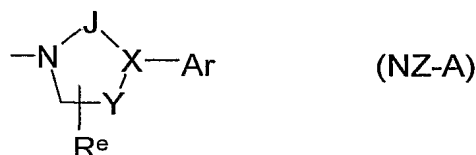
Y für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ stehen oder Y-X gemeinsam CH=C oder CH₂-CH=C bedeuten, wobei solche Reste bevorzugt sind, worin X für N steht;

R^e Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und insbesondere für Wasserstoff steht.

5

Beispiele für derartige Reste sind die zuvor genannten Reste NZ-1, NZ-3 bis NZ-15, worunter die Reste NZ-3, NZ-4 und NZ 5 besonders bevorzugt sind. Ganz besonders bevorzugt steht NZ für den Rest NZ-5.

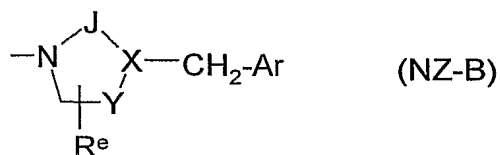
10 In einer ersten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht NZ für einen Rest der Formel NZ-A



15 worin J, X, Y, R^e und Ar die zuvor genannten und insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen haben und Ar insbesondere für Ar-1 steht.

In einer zweiten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht NZ für einen Rest der Formel NZ-B

20



worin J, X, Y, R^e und Ar die zuvor genannten und insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen haben. Insbesondere steht Ar für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1-Oxa-3,4-diazolyl oder 1-Thia-3,4-diazolyl, die unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen können.

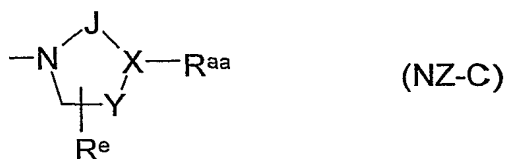
25

Speziell steht Ar dann für Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Imidazolyl, das 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen kann. Bevorzugte Reste R^b sind dann insbesondere Halogen, speziell Chlor oder Fluor, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl und/oder C₁-C₄-Halogenalkoxy.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht NZ für einen Rest der Formel NZ-C

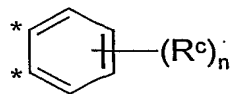
35



- worin R^e , J, X und Y die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und R^{aa} für einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14-C-Atomen, insbesondere für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl oder C_3 - C_{10} -Heterocycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl steht. C_3 - C_{10} -Cycloalkyl steht dann insbesondere für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Gleiches gilt für die Reste C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl und C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl. C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl steht dann insbesondere für Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidiny, Piperidiny oder Morpholiny. Gleiches gilt für die Reste C_3 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl und C_3 - C_{10} -Heterocycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl. In dieser Ausführungsform sind Verbindungen besonders bevorzugt, worin R^a für C_1 - C_4 -Alkyl steht.

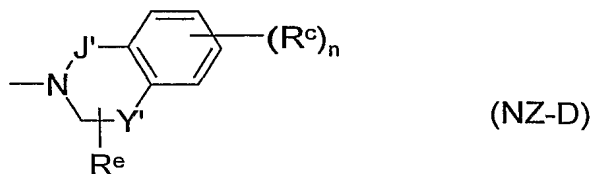
15

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung trägt die Gruppe NZ einen ankondensierten Benzolring der Formel



- Hierin steht n vorzugsweise für 1 oder 2. R^a weist die für R^b angegebenen Bedeutungen auf und steht insbesondere für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, CN, OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^2R^3$, $COOR^5$, COR^6 , C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen und speziell für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, CN, COR^6 , C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen.

- Insbesondere steht dann die Gruppe NZ für einen Rest der Formel NZ-D



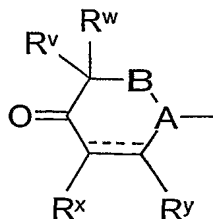
worin n und R^c die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen,

- J' für CH_2 oder CH_2-CH_2 steht;
 Y' für eine Bindung oder für CH_2 steht und

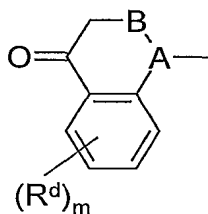
30

R^e Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet.

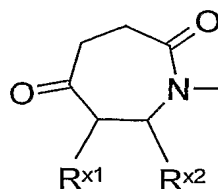
In den Verbindungen der Formel I steht die Gruppe der Formel



vorzugsweise für eine der im folgenden angegebenen Gruppen A oder B:



(A)

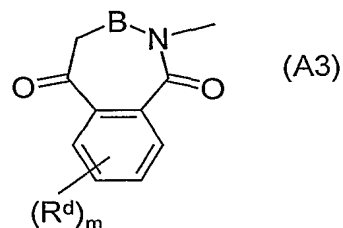
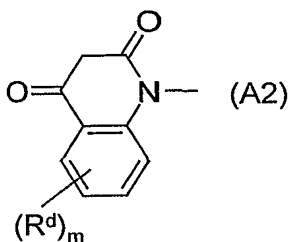
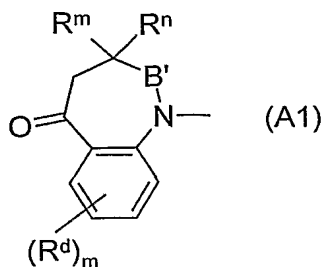


(B)

In Formel A haben die Variablen A und B die zuvor genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen. Insbesondere steht die Variable A in Formel A für N-C(O), worin das C-Atom an die Variable B gebunden ist. B in Formel A steht insbesondere für CH_2 . Die Variable m steht für 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 0 oder 1. R^d steht unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, CN, OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^2R^3$, $CONR^2R^3$, $COOR^5$, COR^6 , C_1 - C_2 -Fluoralkyl, C_1 - C_2 -Fluoralkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_2 - C_6 -Alkenyloxy, C_2 - C_6 -Alkinyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Halogen und ist insbesondere ausgewählt unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen. Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. ihre Tautomere I', die eine Gruppe A aufweisen, werden im Folgenden auch als Verbindungen I-A bzw. I-A' bezeichnet.

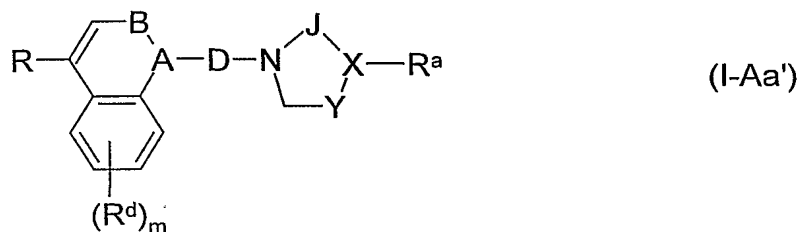
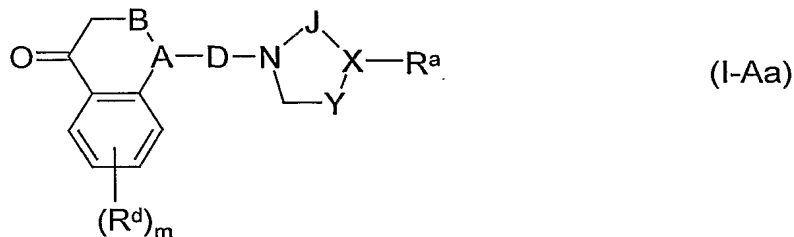
In Formel B stehen R^{x1} und R^{y1} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyloxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl und insbesondere für Wasserstoff oder Alkyl. Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. ihre Tautomere I', die eine Gruppe B aufweisen, werden im Folgenden auch als Verbindungen I-B bzw. I-B' bezeichnet.

Unter den Gruppen der Formeln A sind insbesondere die Gruppen A1, A2 und A3 zu nennen:



In den Formeln A1, A2 und A3 weisen die Variablen m und R^d die zuvor genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen auf. In Formel A1 haben R^m , und R^n die zuvor angegebenen Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen. Insbesondere steht wenigstens einer der Reste R^m oder R^n und insbesondere beide Reste R^m und R^n für Wasserstoff. B' steht für CR^pR^q oder CO, worin R^p und R^q die zuvor genannten und insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweisen. Insbesondere steht B' für CO. In Formel A3 hat B die zuvor genannten Bedeutungen und steht insbesondere für CO oder CH_2 . Unter den Verbindungen IA bzw. den Tautomeren IA' sind insbesondere solche Verbindungen bevorzugt, welche als Gruppe A eine Gruppe der Formeln A1 oder A2 aufweisen.

Unter den Verbindungen der Formel IA betrifft eine bevorzugte Ausführungsform Verbindungen der nachstehend definierten Formel I-Aa und deren Tautomere I-Aa':



In den Formeln I-Aa und I-Aa' haben A, B, D, m, J, X, Y, R, R^a und R^d die zuvor angegebenen Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

Insbesondere steht J in den Formeln I-Aa und I-Aa' für CH_2-CH_2 . Die Variable X steht in den Formeln I-Aa und I-Aa' insbesondere für N und Y steht insbesondere für CH_2 .

Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind solche besonders bevorzugt, worin D eine Gruppe $(CH_2)_k$ oder eine Gruppe $C(O)(CH_2)_l$ bedeutet, worin und I die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, wobei k insbesondere für 4, 5 oder 6 und l insbesondere für 3, 4 oder 5 stehen.

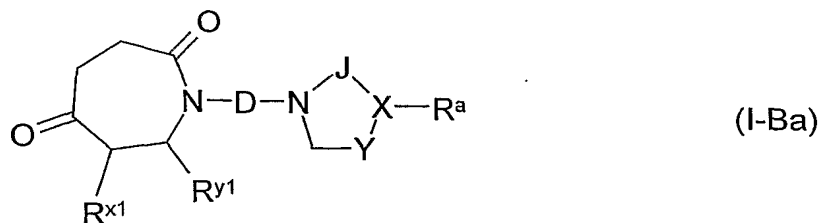
Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind solche besonders bevorzugt, worin A für N-C(O) steht, worin das C-Atom an die Variable B gebunden ist.

10 Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind solche besonders bevorzugt, worin B für CH_2 steht.

Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind solche besonders bevorzugt, worin R^a für eine Gruppe E-A und insbesondere $(CH_2)_p$ -Ar steht, worin E, p und Ar die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei insbesondere $p = 0$ oder 1 gilt.

Für $p = 0$ weist Ar insbesondere die im Zusammenhang mit der Gruppe NZ-A angegebenen Bedeutungen auf. Für $p = 1$ hat Ar insbesondere die in Zusammenhang mit der Gruppe NZ-B angegebenen Bedeutungen. Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind
20 weiterhin solche bevorzugt, worin R^a für einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14-C-Atomen. R^a hat dann insbesondere die für R^{aa} in der Gruppe NZ-C angegebenen Bedeutungen.

Unter den Verbindungen der Formel I-B betrifft eine bevorzugte Ausführungsform Verbindungen der nachstehend definierten Formel I-Ba und deren Tautomere:



30 In Formel I-Ba haben A, B, D, m, J, X, Y, R, R^a , R^{x1} und R^{y1} die zuvor angegebenen Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

Insbesondere steht J in Formel I-Ba für CH_2-CH_2 . Die Variable X steht in den Formeln I-Aa und I-Aa' insbesondere für N und Y steht insbesondere für CH_2 .

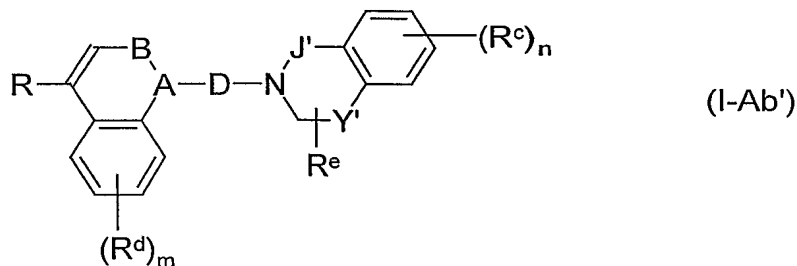
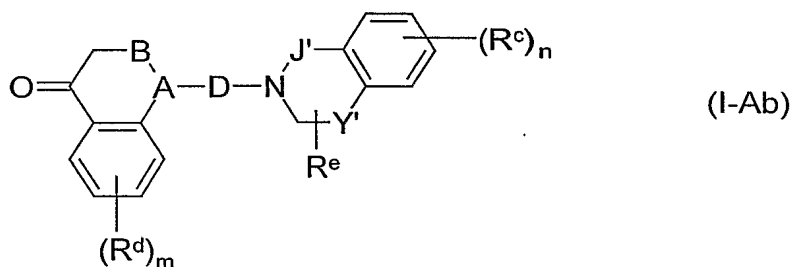
35 Unter den Verbindungen I-Ba sind solche besonders bevorzugt, worin D eine Gruppe $(CH_2)_k$ oder eine Gruppe $C(O)(CH_2)_l$ bedeutet, worin und I die zuvor genannten Bedeu-

tungen aufweisen, wobei k insbesondere für 4, 5 oder 6 und l insbesondere für 3, 4 oder 5 stehen.

- Unter den Verbindungen I-Ba sind solche besonders bevorzugt, worin R^a für eine Gruppe E-A und insbesondere $(CH_2)_p$ -Ar steht, worin E, p und Ar die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen, wobei insbesondere $p = 0$ oder 1 gilt.

- Für $p = 0$ weist Ar insbesondere die im Zusammenhang mit der Gruppe NZ-A angegebenen Bedeutungen auf. Für $p = 1$ hat Ar insbesondere die in Zusammenhang mit der Gruppe NZ-B angegebenen Bedeutungen. Unter den Verbindungen I-Aa und I-Aa' sind weiterhin solche bevorzugt, worin R^a für einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14-C-Atomen. R^a hat dann insbesondere die für R^{aa} in der Gruppe NZ-C angegebenen Bedeutungen.

- Unter den Verbindungen der Formel I, worin NZ für eine Gruppe der Formel NZ-D steht, sind insbesondere die Verbindungen der nachstehend definierten Formel I-Ab sowie die Tautomere I-Ab' bevorzugt:



- In den Formeln I-Ab und I-Ab' weisen A, B, D, J', Y', R, R^c , R^e und n die zuvor angegebenen Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf.

- Die Variable n steht für 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 0 oder 1 und speziell 0. R^d steht unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, CN, OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^2R^3$, $CONR^2R^3$, $COOR^5$, COR^6 , C_1 - C_2 -Fluoralkyl, C_1 - C_2 -Fluoralkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_2 - C_6 -Alkenyloxy, C_2 - C_6 -

Alkinyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halogen und ist insbesondere ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Fluoralkyl und Halogen.

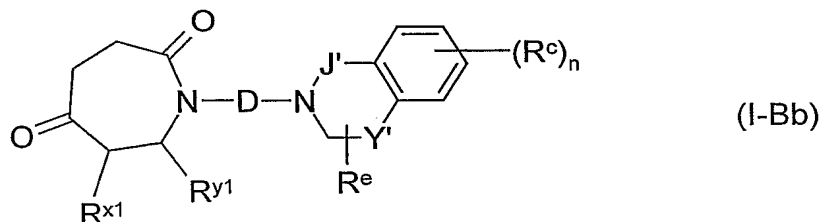
Insbesondere steht J' in den Formeln I-Ab und I-Ab' für CH₂. Y' steht insbesondere für CH₂.

Unter den Verbindungen I-Ab und I-Ab' sind solche besonders bevorzugt, worin D eine Gruppe (CH₂)_k oder eine Gruppe C(O)(CH₂)_l bedeutet, worin und l die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, wobei k insbesondere für 4, 5 oder 6 und l insbesondere für 3, 4 oder 5 stehen.

Unter den Verbindungen I-Ab und I-Ab' sind solche besonders bevorzugt, worin A für N-C(O) steht, worin das C-Atom an die Variable B gebunden ist.

Unter den Verbindungen I-Ab und I-Ab' sind solche besonders bevorzugt, worin B für CH₂ steht.

Unter den Verbindungen der Formel I, worin NZ für eine Gruppe der Formel NZ-D steht, sind außerdem die Verbindungen der nachstehend definierten Formel I-Bb und ihre Tautomere bevorzugt:



In Formel I-Bb weisen n, D, J', Y', R^c, R^e, R^{x1} und R^{y1} die zuvor angegebenen Bedeutungen und insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf.

Die Variable n steht für 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 0 oder 1 und speziell 0. R^d steht unabhängig voneinander für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, CN, OR¹, NR²R³, NO₂, SR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR²R³, CONR²R³, COOR⁵, COR⁶, C₁-C₂-Fluoralkyl, C₁-C₂-Fluoralkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halogen und ist insbesondere ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Fluoralkyl und Halogen.

Insbesondere steht J' in Formel I-Bb für CH₂. Y' steht insbesondere für CH₂.

Unter den Verbindungen I-Bb sind solche besonders bevorzugt, worin D eine Gruppe (CH₂)_k oder eine Gruppe C(O)(CH₂)_l bedeutet, worin k und l die zuvor genannten Be-

deutungen aufweisen, wobei k insbesondere für 4, 5 oder 6 und l insbesondere für 3, 4 oder 5 stehen.

5 In Substituenten OR^1 , OR^{11} und OR^{21} stehen R^1 , R^{11} und R^{21} häufig für H, C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CHF₂ oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht OR^1 , OR^{11} bzw. OR^{21} für Methoxy, Trifluormethoxy oder Phenoxy.

10 In Substituenten $CONR^2R^3$ (und analog in $CONR^{12}R^{13}$ und $CONR^{22}R^{23}$) steht R^2 vorzugsweise für H oder C₁-C₄-Alkyl und R^3 vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder COR⁷. Insbesondere bevorzugt stehen $CONR^2R^3$, $CONR^{12}R^{13}$ bzw. $CONR^{22}R^{23}$ für CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂ oder CONHCOCH₃.

15 In Substituenten NR^2R^3 (und analog in $NR^{12}R^{13}$ und $NR^{22}R^{23}$) steht R^2 vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder phenylsubstituiertes C₁-C₄-Alkyl und R^3 für H, C₁-C₄-Alkyl oder COR⁷. Insbesondere bevorzugt stehen NR^2R^3 , $NR^{12}R^{13}$ bzw. $NR^{22}R^{23}$ für NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NH-Benzyl oder NHCOCH₃.

20 In Substituenten $SO_2NR^2R^3$ (und analog in $SO_2NR^{12}R^{13}$ und $SO_2NR^{22}R^{23}$) steht R^2 vorzugsweise für H oder C₁-C₄-Alkyl und R^3 vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder COR⁷. Insbesondere bevorzugt stehen $SO_2NR^2R^3$, $SO_2NR^{12}R^{13}$ bzw. $SO_2NR^{22}R^{23}$ für Sulfa-

25 Sofern R^2 , R^3 in den Substituenten NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$ (analog in $CONR^{12}R^{13}$, $CONR^{22}R^{23}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{22}R^{23}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$ und $SO_2NR^{22}R^{23}$) gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten N-Heterocyclus stehen, bedeuten die Gruppen NR^2R^3 , $NR^{12}R^{13}$ und $NR^{22}R^{23}$ in diesen Resten z.B. N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, Morpholin-1-yl oder 4-Methylpiperazin-1-yl.

30 In Substituenten SR^4 , SR^{14} und SR^{24} stehen R^4 , R^{14} bzw. R^{24} vorzugsweise für C₁-C₄-Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht SR^4 für Thiomethyl.

35 In Substituenten SO_2R^4 , SO_2R^{14} und SO_2R^{24} stehen R^4 , R^{14} bzw. R^{24} vorzugsweise für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls eine C₁-C₄-Alkylgruppe als Substituenten aufweist. Insbesondere bevorzugt stehen SO_2R^4 , SO_2R^{14} und SO_2R^{24} für Methylsulfonyl.

40 In Substituenten $COOR^5$, $COOR^{15}$ und $COOR^{25}$ stehen R^5 , R^{15} bzw. R^{25} häufig für H oder C₁-C₄-Alkyl. Insbesondere bevorzugt stehen $COOR^5$, $COOR^{15}$ und $COOR^{25}$ für C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-

Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl.

5 In Substituenten COR^6 (analog in COR^{16} und COR^{26}) steht R^6 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder ggf. substituiertes Phenyl. Insbesondere bevorzugt stehen COR^6 , COR^{16} und COR^{26} für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

10 In Substituenten O-COR^6 (analog in O-COR^{16} und O-COR^{26}) steht R^6 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder ggf. substituiertes Phenyl. Insbesondere bevorzugt stehen OCOR^6 , O-COR^{16} und O-COR^{26} für Formyloxy, Acetyloxy oder Benzoyloxy.

15 In Substituenten COR^7 (analog in COR^{17} und COR^{27}) steht R^7 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder ggf. substituiertes Phenyl. Insbesondere bevorzugt stehen COR^7 , COR^{17} und COR^{27} für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

20 In der Gruppe NR^8 steht R^8 vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl.

In Substituenten COR^9 steht R^9 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder ggf. substituiertes Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht COR^9 für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

25 In der Gruppe $=\text{N-R}^z$ steht R^z vorzugsweise für OH, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy.

Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Dopamin- D_3 -Rezeptor-Liganden sind die Verbindungen IA und IB und insbesondere die Verbindungen IAa und IBa besonders bevorzugt.

25 Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I-Aa.a, worin die Variablen D, E und Ar die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten, Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Aa.a.1 bis I-Aa.a.708, in denen die Variablen D, E und Ar gemeinsam die in einer Zeile
30 der Tabelle A angegebenen Bedeutungen aufweisen.

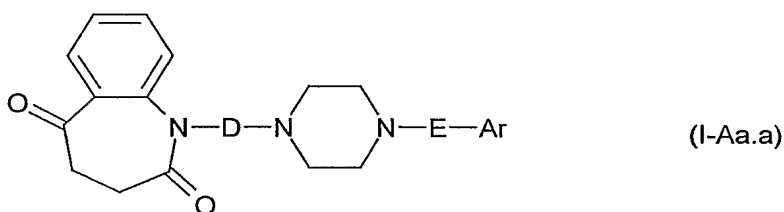


Tabelle A:

| | D | E | R^a |
|-----|---|---|--|
| A-1 | $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-2 | $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|------|---|---|--|
| A-3 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-4 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-5 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-6 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-7 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-8 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-9 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-10 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-11 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-12 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-13 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-14 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-15 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-16 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-17 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-18 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-19 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-20 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-21 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-22 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-23 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-24 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-25 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-26 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-27 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-28 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-29 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-30 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-31 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-32 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-33 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-34 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-35 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-36 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-37 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-38 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-39 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-40 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-41 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|------|---|---|--|
| A-42 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-43 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-44 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-45 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-46 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-47 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-48 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-49 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-50 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-51 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-52 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-53 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-54 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-55 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-56 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-57 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-58 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-59 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-60 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-61 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-62 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyrimidin-6-yl |
| A-63 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyrimidin-6-yl |
| A-64 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyrimidin-6-yl |
| A-65 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyrimidin-6-yl |
| A-66 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyrimidin-6-yl |
| A-67 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyrimidin-6-yl |
| A-68 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-6-yl |
| A-69 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyrimidin-6-yl |
| A-70 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyrimidin-6-yl |
| A-71 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-72 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-73 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-74 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-75 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-76 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-77 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-78 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-79 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-80 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-81 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-82 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-83 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-84 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-85 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-86 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-87 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-88 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-89 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-90 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-91 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-92 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-93 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-94 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-95 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-96 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-97 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-98 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-99 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-100 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-101 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-102 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-103 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-104 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-105 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-106 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-107 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-108 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-109 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-110 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-111 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-112 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-113 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-114 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-115 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-116 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-117 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-118 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-119 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-120 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-121 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-122 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-123 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-124 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-125 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-126 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-127 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-128 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-129 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-130 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-131 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-132 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-133 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenylpyridin-6-yl |
| A-134 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methylpyridin-6-yl |
| A-135 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethylpyridin-6-yl |
| A-136 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propylpyridin-6-yl |
| A-137 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropylpyridin-6-yl |
| A-138 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)pyridin-6-yl |
| A-139 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-140 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-141 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-142 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-143 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-144 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-145 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-146 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-147 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-148 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-149 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-150 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-151 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-152 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-153 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-154 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-155 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-156 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-157 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-158 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-159 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-160 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-161 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-162 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-163 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-164 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-165 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-166 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-167 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-168 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-169 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-170 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-171 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-172 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-173 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-174 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-175 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-176 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-177 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-178 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-179 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-180 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-181 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-182 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-183 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-184 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-185 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-186 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-187 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-188 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-189 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-190 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-191 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-192 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-193 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-194 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-195 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-196 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-197 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-198 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-199 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-200 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-201 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-trifluormethyltriazin-6-yl |
| A-202 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-difluormethyltriazin-6-yl |
| A-203 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-phenyltriazin-6-yl |
| A-204 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-methyltriazin-6-yl |
| A-205 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-ethyltriazin-6-yl |
| A-206 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-n-propyltriazin-6-yl |
| A-207 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-isopropyltriazin-6-yl |
| A-208 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Bis(tert.-butyl)-triazin-6-yl |
| A-209 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclopropyltriazin-6-yl |
| A-210 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-4-cyclobutyltriazin-6-yl |
| A-211 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-212 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-213 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-214 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-215 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-216 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-217 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-218 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-219 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-220 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-221 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-222 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-223 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-224 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-225 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-226 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-227 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-228 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-229 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-230 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-231 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-232 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-233 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-234 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-235 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-236 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-237 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-238 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-239 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-240 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-241 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-242 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-243 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-244 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-245 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-246 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-247 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-248 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-249 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-250 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-251 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-252 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-253 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-254 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-255 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-256 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-257 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-258 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-259 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-260 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-261 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-262 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-263 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-264 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-265 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-266 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-difluormethylpyridin-6-yl |
| A-267 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-phenylpyridin-6-yl |
| A-268 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-methylpyridin-6-yl |
| A-269 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-ethylpyridin-6-yl |
| A-270 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-n-propylpyridin-6-yl |
| A-271 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-isopropylpyridin-6-yl |
| A-272 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclopropylpyridin-6-yl |
| A-273 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-tert.-Butyl-2-cyclobutylpyridin-6-yl |
| A-274 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-275 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-276 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-277 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-278 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-279 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-280 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-281 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-282 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-283 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-284 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-285 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-286 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-287 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-288 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-289 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-290 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-291 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-292 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-293 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-294 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-295 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-296 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-297 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-298 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-299 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-300 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-301 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-302 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-303 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-304 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-305 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-306 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-307 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-308 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-309 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-310 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-311 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-312 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-313 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-314 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--|
| A-315 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-316 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-317 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-318 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-319 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-320 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-321 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-322 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-323 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-324 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-325 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-326 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-327 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-328 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-329 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-330 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-331 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-332 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-333 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-334 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-trifluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-335 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-difluormethylpyrimidin-4-yl |
| A-336 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-phenylpyrimidin-4-yl |
| A-337 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl |
| A-338 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-ethylpyrimidin-4-yl |
| A-339 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-n-propylpyrimidin-4-yl |
| A-340 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl |
| A-341 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,6-Bis(tert.-butyl)pyrimidin-4-yl |
| A-342 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclopropylpyrimidin-4-yl |
| A-343 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-tert.-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl |
| A-344 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-345 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-346 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-347 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-348 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-349 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-350 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-351 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-352 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-353 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--------------------------------------|
| A-354 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-355 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-356 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-357 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-358 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-359 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-360 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-361 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-362 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-363 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-364 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-365 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-366 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-367 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-368 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-369 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-370 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-371 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-372 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-373 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-374 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-375 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-376 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-377 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-378 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-379 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-380 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-381 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-382 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-383 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-384 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-385 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-386 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-387 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-388 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-389 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-390 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-391 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-392 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--------------------------------------|
| A-393 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-394 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-395 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-396 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-397 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-398 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-399 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-400 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-401 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-402 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-403 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-404 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-trifluormethylphenyl |
| A-405 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-difluormethylphenyl |
| A-406 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-tert.-Butyl-3-phenylphenyl |
| A-407 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-methylphenyl |
| A-408 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-ethylphenyl |
| A-409 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-n-propylphenyl |
| A-410 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-isopropylphenyl |
| A-411 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Bis(tert.-butyl)phenyl |
| A-412 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclopropylphenyl |
| A-413 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-tert.-Butyl-5-cyclobutylphenyl |
| A-414 | | | |
| A-415 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-416 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Fluorophenyl |
| A-417 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-418 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-419 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Chlorophenyl |
| A-420 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-421 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-422 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Dichlorophenyl |
| A-423 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-424 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-425 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-426 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-427 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-428 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-429 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-430 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-431 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|--|---|--------------------------------------|
| A-432 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-433 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-434 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-435 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-436 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |
| A-437 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-438 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Brompyrimidin-2-yl |
| A-439 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-440 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-441 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-442 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-443 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-444 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Fluorphenyl |
| A-445 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-446 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-447 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Chlorphenyl |
| A-448 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-449 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-450 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,4-Dichlorphenyl |
| A-451 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dichlorphenyl |
| A-452 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2,3-Dichlorphenyl |
| A-453 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-454 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-455 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-456 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-457 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-458 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-459 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-460 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-461 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-462 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-463 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-464 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |
| A-465 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-466 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-Brompyrimidin-2-yl |
| A-467 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-468 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-469 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-470 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|--|---|--------------------------------------|
| A-471 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-472 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Fluorphenyl |
| A-473 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-474 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-475 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Chlorphenyl |
| A-476 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-477 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-478 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,4-Dichlorphenyl |
| A-479 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dichlorphenyl |
| A-480 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2,3-Dichlorphenyl |
| A-481 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-482 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-483 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-484 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-485 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-486 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-487 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-488 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-489 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-490 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-491 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-492 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |
| A-493 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-494 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-Bromopyrimidin-2-yl |
| A-495 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-496 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-497 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-498 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-499 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-500 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Fluorphenyl |
| A-501 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-502 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-503 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Chlorphenyl |
| A-504 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-505 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-506 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Dichlorphenyl |
| A-507 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorphenyl |
| A-508 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dichlorphenyl |
| A-509 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--------------------------------------|
| A-510 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-511 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-512 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-513 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-514 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-515 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-516 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-517 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-518 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-519 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-520 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |
| A-521 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-522 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Brompyrimidin-2-yl |
| A-523 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-524 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-525 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-526 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-527 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Methylphenyl |
| A-528 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Fluorphenyl |
| A-529 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-530 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-531 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Chlorphenyl |
| A-532 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-533 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-534 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,4-Dichlorphenyl |
| A-535 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3,5-Dichlorphenyl |
| A-536 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2,3-Dichlorphenyl |
| A-537 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-538 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-539 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Cyanophenyl |
| A-540 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-541 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-542 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-543 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-544 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-545 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-546 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-547 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-548 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|---|--------------------------------------|
| A-549 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-550 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-Brompyrimidin-2-yl |
| A-551 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-552 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-553 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-554 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-555 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-556 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Fluorphenyl |
| A-557 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-558 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-559 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Chlorphenyl |
| A-560 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-561 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-562 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Dichlorphenyl |
| A-563 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorphenyl |
| A-564 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dichlorphenyl |
| A-565 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-566 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-567 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-568 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-569 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-570 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-571 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-572 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-573 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-574 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-575 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-576 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorpyridin-4-yl |
| A-577 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-578 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Brompyrimidin-2-yl |
| A-579 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-580 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-581 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-582 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-583 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylphenyl |
| A-584 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Fluorphenyl |
| A-585 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dimethylphenyl |
| A-586 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methoxyphenyl |
| A-587 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Chlorphenyl |

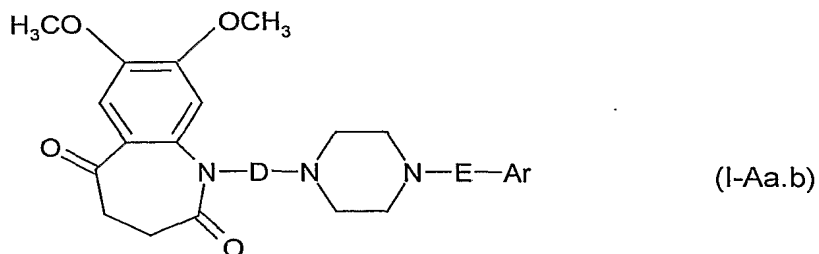
| | D | E | R ^a |
|-------|---|------------------|--------------------------------------|
| A-588 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Ethoxyphenyl |
| A-589 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylphenyl |
| A-590 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,4-Dichlorophenyl |
| A-591 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-592 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-593 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-6-methoxyphenyl |
| A-594 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dimethylphenyl |
| A-595 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanophenyl |
| A-596 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl |
| A-597 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Trifluormethylphenyl |
| A-598 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Methylpyridin-6-yl |
| A-599 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-2-yl |
| A-600 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Cyanopyridin-6-yl |
| A-601 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-602 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Trifluormethylpyridin-6-yl |
| A-603 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl |
| A-604 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 3,5-Dichloropyridin-4-yl |
| A-605 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Trifluorpyrimidin-2-yl |
| A-606 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Bromopyrimidin-2-yl |
| A-607 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Fluorpyrimidin-2-yl |
| A-608 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 2-Cyanopyridazin-3-yl |
| A-609 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 5-Nitrothiadiazol-2-yl |
| A-610 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | - | 4-Methylthiadiazol-2-yl |
| A-611 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-612 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-613 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-614 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-615 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-616 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-617 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-618 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-619 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-620 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-621 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-622 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-623 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-624 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |
| A-625 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-626 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|--|------------------|-------------------------|
| A-627 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-628 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-629 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-630 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-631 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-632 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-633 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-634 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-635 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-636 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-637 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-638 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |
| A-639 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-640 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-641 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-642 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-643 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-644 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-645 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-646 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-647 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-648 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-649 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-650 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-651 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-652 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |
| A-653 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-654 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-655 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-656 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-657 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-658 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-659 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-660 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-661 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-662 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-663 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-664 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-665 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|------------------|-------------------------|
| A-666 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |
| A-667 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-668 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-669 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-670 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-671 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-672 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-673 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-674 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-675 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-676 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-677 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-678 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-679 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-680 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CCH ₃ | Phenyl |
| A-681 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-682 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-683 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-684 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-685 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-686 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-687 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-688 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-689 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-690 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |
| A-691 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-692 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-693 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-694 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |
| A-695 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,4-Methylphenyl |
| A-696 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Piperonyl |
| A-697 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Bis(methoxy)phenyl |
| A-698 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3,5-Dichlorophenyl |
| A-699 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Cyanophenyl |
| A-700 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Cyanophenyl |
| A-701 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Pyridyl |
| A-702 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 3-Pyridyl |
| A-703 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 4-Pyridyl |
| A-704 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,3-Dichlorophenyl |

| | D | E | R ^a |
|-------|---|------------------|-------------------------|
| A-705 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2,5-Dimethylphenyl |
| A-706 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Methylnaphthalin-1-yl |
| A-707 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ | 2-Thienyl |
| A-708 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CCH ₃ | Phenyl |

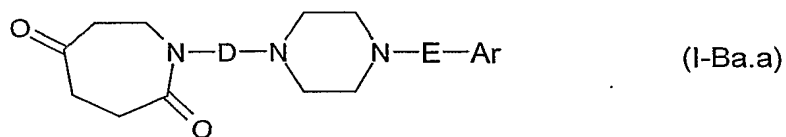
Besonders bevorzugt sind weiterhin die Verbindungen der Formel I-Aa.b, worin die Variablen D, E und Ar die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten, Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Aa.b.1 bis I-Aa.b.708, in denen die Variablen D, E und Ar gemeinsam die in einer Zeile der Tabelle A angegebenen Bedeutungen aufweisen.



10

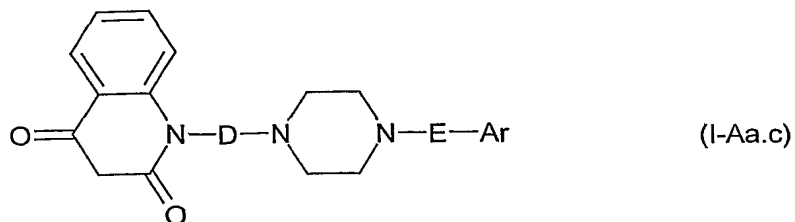
Besonders bevorzugt sind weiterhin die Verbindungen der Formel I-Ba.a, worin die Variablen D, E und Ar die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten, Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Ba.a.1 bis I-Ba.a.708, in denen die Variablen D, E und Ar gemeinsam die in einer Zeile der Tabelle A angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15

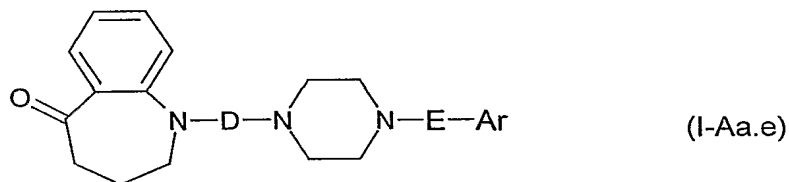
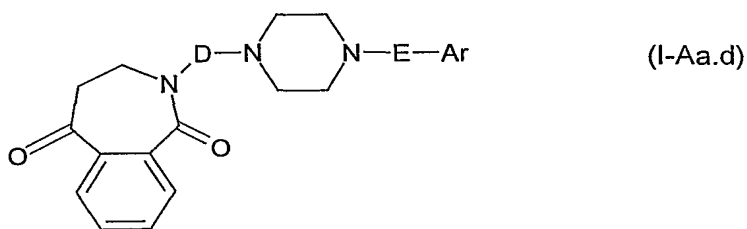


Besonders bevorzugt sind weiterhin die Verbindungen der Formel I-Aa.c, worin die Variablen D, E und Ar die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten, Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Aa.c.1 bis I-Aa.c.708, in denen die Variablen D, E und Ar gemeinsam die in einer Zeile der Tabelle A angegebenen Bedeutungen aufweisen.

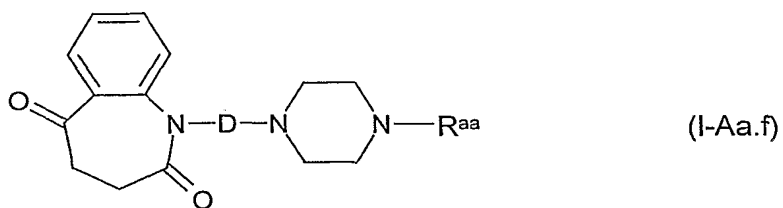
20

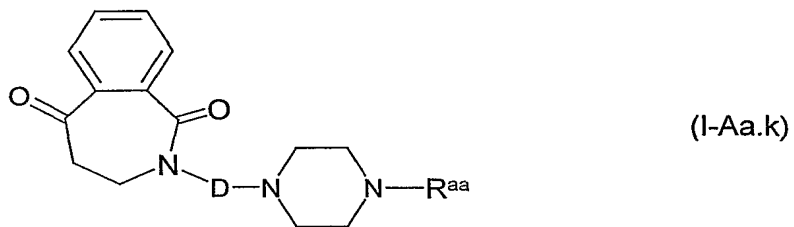
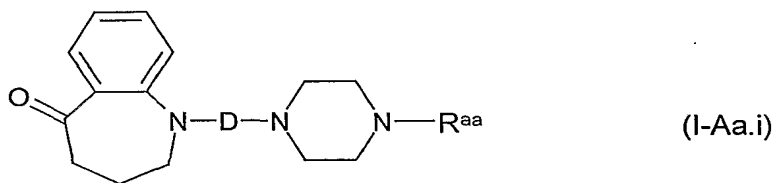
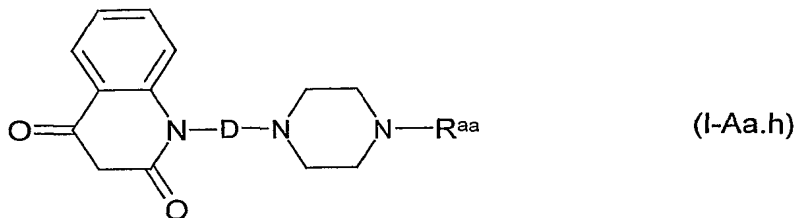
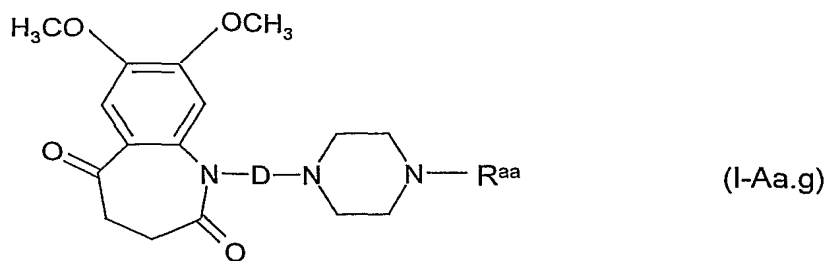


Bevorzugt sind weiterhin die Verbindungen der Formeln I-Aa.d und I-Aa.e worin die Variablen D, E und Ar die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten, Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Aa.d.1 bis I-Aa.d.708 und die Verbindungen I-Aa.e.1 bis I-Aa.e.708, in denen jeweils die Variablen D, E und Ar gemeinsam die in einer Zeile der Tabelle A angegebenen Bedeutungen aufweisen.



Bevorzugt sind weiterhin die Verbindungen der Formeln I-Aa.f, I-Aa.g, I-Aa.h, I-Aa.i, I-Aa.k und I-Ba.b, worin die Variablen D und R^{aa} die oben genannten, insbesondere die als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweisen. Beispiele für derartige Verbindungen sind die Verbindungen I-Aa.f.1 bis I-Aa.f.98, I-Aa.g.1 bis I-Aa.g.98, I-Aa.h.1 bis I-Aa.h.98, I-Aa.i.1 bis I-Aa.i.98, I-Aa.k.1 bis I-Aa.k.98 und die Verbindungen I-Ba.b.1 bis I-Ba.b.98, in denen jeweils die Variablen D und R^{aa} gemeinsam die in einer Zeile der Tabelle B angegebenen Bedeutungen aufweisen.





5

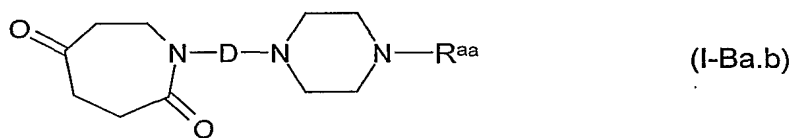


Tabelle B:

| | D | R ^{aa} |
|-----|--|---|
| B-1 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-2 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-3 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-4 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Acetyl |
| B-5 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-6 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-7 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-8 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Piperazin-1-ycarbonylmethyl |

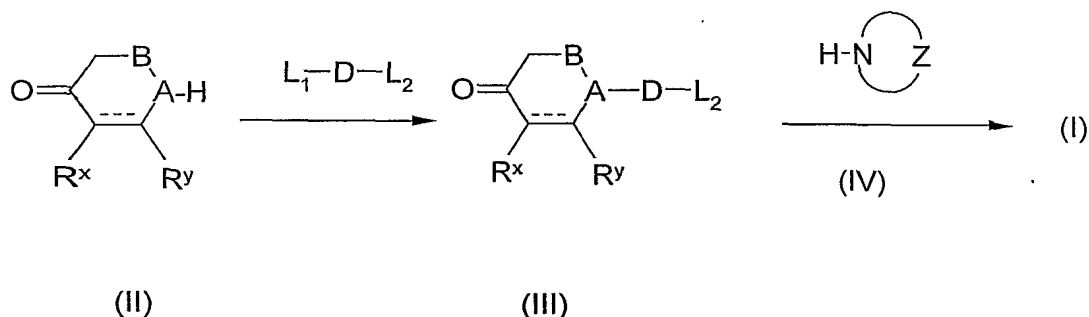
| | D | R ^{aa} |
|------|--|---|
| B-9 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-10 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-11 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-12 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Methyl |
| B-13 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Ethyl |
| B-14 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | n-Propyl |
| B-15 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-16 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-17 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-18 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Acetyl |
| B-19 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-20 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-21 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-22 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Piperazin-1-ycarbonylmethyl |
| B-23 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-24 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-25 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-26 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Methyl |
| B-27 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | Ethyl |
| B-28 | trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ | n-Propyl |
| B-29 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-30 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-31 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-32 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Acetyl |
| B-33 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-34 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-35 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-36 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Piperazin-1-ycarbonylmethyl |
| B-37 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-38 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-39 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-40 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Methyl |
| B-41 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | Ethyl |
| B-42 | trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ | n-Propyl |
| B-43 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-44 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-45 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-46 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Acetyl |
| B-47 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |

| | D | R ^{aa} |
|------|---|---|
| B-48 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-49 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-50 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Piperazin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-51 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-52 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-53 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-54 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Methyl |
| B-55 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | Ethyl |
| B-56 | CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ | n-Propyl |
| B-57 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-58 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-59 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-60 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Acetyl |
| B-61 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-62 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Cyclopentyl |
| B-63 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Cyclohexyl |
| B-64 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Piperazin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-65 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Cyclopropylcarbonyl |
| B-66 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-67 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-68 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Methyl |
| B-69 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | Ethyl |
| B-70 | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) | n-Propyl |
| B-71 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-72 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |
| B-73 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-74 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Acetyl |
| B-75 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-76 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-77 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-78 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Piperazin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-79 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-80 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-81 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-82 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Methyl |
| B-83 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Ethyl |
| B-84 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | n-Propyl |
| B-85 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-86 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ -CH=CH ₂ |

| | D | R ^{aa} |
|------|---|---|
| B-87 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-88 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Acetyl |
| B-89 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₂ -Cyclohexyl |
| B-90 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopentyl |
| B-91 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclohexyl |
| B-92 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Piperazin-1-ylcarbonylmethyl |
| B-93 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Cyclopropylcarbonyl |
| B-94 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylcarbonyl |
| B-95 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Oxolan-2-ylmethyl |
| B-96 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Methyl |
| B-97 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | Ethyl |
| B-98 | C(O)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | n-Propyl |

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I kann in Analogie zu dem eingangs zitierten Stand der Technik sowie nach bekannten Verfahren zur Herstellung Ketolactamen erfolgen. Ein wichtiger Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen ist in Schema 1 dargestellt.

Schema 1:



In Schema 1 haben A, B, D, R^x, R^y und NZ die zuvor genannten Bedeutungen. L₁ und L₂ stehen für nucleophil verdrängbare Abgangsgruppen. Beispiele für geeignete nucleophil verdrängbare Abgangsgruppen, sind Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, Alkyl- und Arylsulfonat wie Mesylat, Tosylat. L₁ und L₂ sind vorzugsweise voneinander verschieden und weisen eine unterschiedliche Reaktivität auf. Beispielsweise steht L₁ für Brom oder Iod und L₂ für Chlor. Die für die Umsetzung erforderlichen Reaktionsbedingungen entsprechen den für nucleophile Substitutionen üblichen Reaktionsbedingungen. Sofern D für eine Gruppe C(O)Alkylen steht, dann bedeutet L₁ insbesondere Halogen und speziell Chlor.

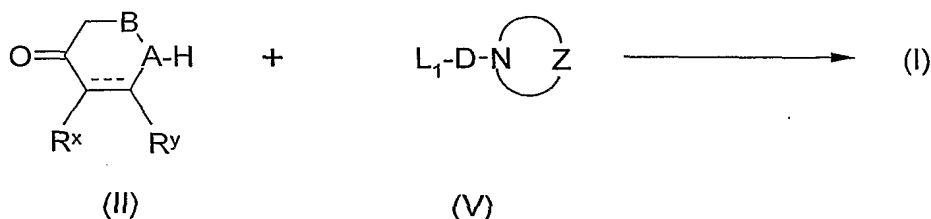
Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind entweder literaturbekannt, z.B. aus WO 96/02519, WO 97/25324, WO 99/02503, WO 00/42036, DE 10304870.7 oder der in

diesen Schriften zitierten Literatur bekannt oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II sind ebenfalls bekannt und teilweise kommerziell erhältlich oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden, wie beispielsweise beschrieben in: J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, S. 2172-2178; J. Chem. Soc. 1959, S.3111; J. Chem. Soc. 1934, S. 1326; Heterocycles 1977, 8, S. 345-350; Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5855; Arch. Pharm. 1991, 324, 579; J. Med. Chem. 1990, 33, 633; J. Med. Chem. 2000, 43, 1878; J. Org. Chem. 1972, 37, S. 2849, Monatsh. Chem. 1965, 96, 418, Synlett 2002, 8, S. 1350, Tetrahedron Lett, 1993, 34, S. 5855 und J. Photochem. 28 (1985) S. 69-70.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können z.T. auch nach der in Schema 2 dargestellten Synthese hergestellt werden:

Schema 2:



In Schema 2 haben A, B, R^x, R^y und NZ die zuvor genannten Bedeutungen. D steht für C₂-C₃-Alkylen oder eine Gruppe CO-C₂-C₁₀-Alkylen, worin CO an L₁ gebunden ist. L₁ steht für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe. Beispielsweise steht L₁ für Chlor, Brom oder Iod wenn D für Alkylen steht. Die für die Umsetzung erforderlichen Reaktionsbedingungen entsprechen den für nucleophile Substitutionen üblichen Reaktionsbedingungen. Sofern D für eine Gruppe C(O)Alkylen steht, dann bedeutet L₁ insbesondere Halogen und speziell Chlor.

Verbindungen der allgemeinen Formel V sind ebenfalls literaturbekannt, z.B. aus WO 96/02519, WO 97/25324, WO 99/02503, WO 00/42036, DE 10304870.7 oder aus der in diesen Schriften zitierten Literatur bekannt oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung einer in Schema 1 gezeigten Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung L₁-D-L₂, worin L und D die in Schema 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Verbindungen der Formel I, worin $\text{--}\overset{\text{I}}{\text{A}}\text{--}$ für $\text{--}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{--CH}_2\text{--}$ steht, können außerdem durch

Reduktion von Verbindungen I, worin $\text{--}\overset{\text{I}}{\text{A}}\text{--}$ für $\text{--}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{--C(=O)}\text{--}$ steht, hergestellt werden.

Geeignete Reduktionsmittel umfassen beispielsweise Aluminiumhydride wie Lithiumaluminiumhydrid. Geeignete Methoden hierzu sind aus dem Stand der Technik bekannt, z.B. aus J. Org. Chem. 1972, 37, S. 2849 und können in analoger Weise für diese Umsetzung eingesetzt werden.

5

Die Herstellung der Tautomere I' kann in analoger Weise wie die hier beschriebene Herstellung der Verbindung I erfolgen. Beispielsweise kann man die Tautomere I' nach dem in Schema 1 gezeigten Syntheseweg herstellen. Weiterhin kann man Verbindungen I', worin R für Alkoxy oder eine Gruppe OC(O)R^9 steht, aus den Verbindungen I durch Umsetzung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel oder einem geeigneten Acylierungsmittel der Formel $\text{X}'\text{-C(O)R}^9$, worin X' für Halogen und insbesondere für Chlor steht, gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase umsetzen, beispielsweise nach den in Chem. Commun. 1998, S. 2621 oder J. Org. Chem. 1959, 24, S. 41-43 beschriebenen Methoden. Außerdem kann man die Verbindung I in ihre Tautomere I' mit R = Halogen umwandeln, in dem man Sie mit einem geeigneten Halogenierungsmittel wie PCl_3 oder POCl_3 behandelt.

Sofern nichts anderes angegeben wird, erfolgen die oben beschriebenen Umsetzungen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Acetonitril, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, oder Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Butanol.

25

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart einer Base zur Neutralisation von bei den Umsetzungen freiwerdenden Protonen. Geeignete Basen umfassen anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, weiterhin Alkoholate wie Natriummethylat, Natriumethylat, Alkalimetallhydride wie Natriumhydrid, metallorganische Verbindungen, wie Butyllithium- oder Alkylmagnesium-Verbindungen, oder organische Stickstoffbasen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindungen kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder durch Überführen in eine Säureadditionssalz.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungs-

mittel, beispielsweise einem niedermolekularen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-tert-butylether, Diisopropylether, einem Keton, wie Aceton oder Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

- 5 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I handelt es sich in der Regel um hochselektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die auf Grund ihrer geringen Affinität gegenüber anderen Rezeptoren wie D₁-Rezeptoren, D₄-Rezeptoren, α 1- und/oder α 2-adrenergen-Rezeptoren, muskarinergen Rezeptoren, histaminischen Rezeptoren, Opiat-Rezeptoren und insbesondere gegenüber Dopamin-D₂-Rezeptoren, nebenwir-
- 10 kungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D₂-Rezeptor-Antagonisten handelt.

- Die hohe Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber D₃-Rezeptoren spiegelt sich in sehr geringen in vitro K_i-Werte von in der Regel weniger als 100 nM (nmol/l) und vor allem von weniger als 50 nM wieder. Beispielsweise können Bin-
- 15 dungsaffinitäten zu D₃-Rezeptoren in Rezeptorbindungsstudien über die Verdrängung von [¹²⁵I]-Iodosulprid bestimmt werden.

- Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen deren Selektivität K_i(D₂)/K_i(D₃) vorzugsweise wenigstens 10, besser noch wenigstens 30 und besonders vorteilhaft wenigstens 50 beträgt. Rezeptorbindungsstudien an D₁-, D₂- und D₄-
- 20 Rezeptoren können beispielsweise über die Verdrängung von [³H]SCH23390, [¹²⁵I]Iodosulprid bzw. [¹²⁵I]Spiperon vorgenommen werden.

- 25 Die Verbindungen sind aufgrund ihres Bindungsprofils zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen, d. h. sie sind zur Behandlung von solchen Störungen bzw. Erkrankungen wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin-D₃-Rezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbilds oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z. B. Störungen
- 30 oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

- Unter Störungen bzw. Erkrankungen des zentralen Nervensystems versteht man Störungen, die Rückenmark und vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte
- 35 Zustände bzw. Funktionen angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße Behandlung kann auf einzelne Störungen, d. h. Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein, es können aber auch mehrere, gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefasst sein, die
- 40 erfindungsgemäß behandelt werden können.

- Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem psychiatrische und neurologische Störungen. Hierzu zählen insbesondere organische Störungen, symptomatische Störungen eingeschlossen, wie Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z. B. bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotype und wahnhaftige Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie Störungen bei Belastung; dissoziative Störungen, z.B. Bewusstseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, wie Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in der Kindheit und Jugend liegt, z.B. Hyperaktivität bei Kindern, intellektuelle Defizite, insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), Gedächtnis- und kognitive Störungen, z.B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function), Demenz, Narkolepsie und Schlafstörungen, z.B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen; Angstzustände; Delirium; Störungen des Sexuallebens, z.B. Impotenz des Mannes; Essstörungen, z.B. Anorexie oder Bulimie; Sucht; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.
- Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören auch Parkinson und Epilepsie und insbesondere die damit in Zusammenhang stehenden affektiven Störungen. Zu Suchterkrankungen gehören die durch den Missbrauch von psychotropen Substanzen, wie Arzneimittel oder Drogen, verursachte psychische Störungen und Verhaltensstörungen sowie andere Suchterkrankungen, wie beispielsweise die Spielsucht und die Impulsive-Kontrollstörung (Impulse Control Disorders not elsewhere classified). Suchterzeugende Substanzen sind beispielsweise: Opiode (z. B. Morphin, Heroin, Codein); Kokain; Nikotin; Alkohol; Substanzen, die mit dem GABA-Chlorid-Kanal-Komplex interagieren, Sedativa, Hypnotika oder Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine; LSD; Cannabinoide; psychomotorische Stimulanzien, wie 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy); Amphetamin und amphetaminartigen Substanzen wie Methylphenidat oder sonstige Stimulanzien einschließlich Koffein. Als suchterzeugende Substanzen kommen insbesondere Opiode, Kokain, Amphetamin oder amphetaminartige Substanzen, Nikotin und Alkohol in Betracht.
- Im Hinblick auf die Behandlung von Suchterkrankungen sind unter den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I solche besonders bevorzugt, die selbst keine psychotrope Wirkung besitzen. Dies kann im Test auch an Ratten beobachtet werden, die nach Verabreichung erfindungsgemäß brauchbarer Verbindungen die Selbstverabreichung von psychotropen Substanzen, beispielsweise Kokain, drosseln.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen geeignet, deren Ursachen zumindest zum Teil auf eine anomale Aktivität von Dopamin-D₃-Rezeptoren zurückzuführen sind.

5

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung richtet sich die Behandlung vor allem auf diejenigen Störungen, die sich über eine Bindung von vorzugsweise exogen zugesetzten Bindungspartnern (Liganden) an Dopamin-D₃-Rezeptoren im Sinne einer zweckmäßigen medizinischen Behandlung beeinflussen lassen.

10

Die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelbaren Erkrankungen sind häufig gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d.h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten.

15

Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen des zentralen Nervensystems und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der Stimmungslage, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzinationen, Ich-Störungen, 20 Zersplittertheit, Ambivalenz, Autismus, Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahnideen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerte Spontanität und Entschlusskraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, Entzugssyndrome bei Abhängigkeit, manifforme Syndrome, Erregungs- und Verwirrheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z.B. Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z.B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie, Hypochondrie und ähnliches. Eine Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne umfasst nicht nur die Behandlung akuter oder chronischer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen sondern auch 35 eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) insbesondere als Rezidiv- oder Phasen-Prophylaxe. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer 40 Erhaltungstherapie, handeln.

- Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere zur Behandlung von affektiven Störungen; neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen und speziell zur Behandlung der Schizophrenie und der Depression. Aufgrund ihrer hohen Selektivität bezüglich des D₃-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen I auch zur Behandlung von Nierenfunktionsstörungen, insbesondere von Nierenfunktionsstörungen, die durch Diabetes-Mellitus hervorgerufen wird (siehe WO 00/67847).
- Die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Verbindungen beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge eines oder mehrerer Verbindungen, in der Regel der pharmazeutischen und tierarzneilichen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und unterliegt einer medizinischen Beurteilung (Diagnose), die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren mit einbezieht.
- Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmalige oder mehrmalige tägliche Verabfolgung, gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so dass einem zu behandelnden Individuum eine Tagesdosis von vorzugsweise etwa 0,1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe bzw. von etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe zugeführt wird. Die Erfindung betrifft auch die Herstellung pharmazeutischer Mittel zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres. So werden die Liganden gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht, die einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten mit wenigstens einem erfindungsgemäßen Liganden und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen umfassen. Diese Zusammensetzungen können beispielsweise auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden.
- Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine-kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevor-

richtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Inhibitoren verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden erfindungsgemäße Inhibitoren
gewöhnlich mit einem Exzipienten vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste,
5 halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen.

Geeignete Exzipienten sind in den einschlägigen Arzneimonographien gelistet. Ferner können die Formulierungen pharmazeutisch akzeptable Träger oder übliche Hilfsstoffe,
10 wie Gleitmittel; Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und
15 Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzen; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle umfassen. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie
20 beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.
25

Die magnetischen Kernresonanzspektraleigenschaften (NMR) beziehen sich auf chemische Verschiebungen (δ), ausgedrückt in Teile pro Million (ppm). Die relative Fläche für die Verschiebungen in dem ^1H -NMR-Spektrum entspricht der Anzahl der Wasserstoffatome für einen bestimmten funktionalen Typ in dem Molekül. Die Art der Verschiebung hinsichtlich der Multiplizität ist angegeben als Singulett (s), breites Singulett (s. br.), Dublett (d), breites Dublett (d br.), Triplett (t), breites Triplett (t br.), Quartett (q), Quintett (quint.), Multiplett (m).
30

35 A) Herstellungsbeispiele:

Beispiel 1

2-(3-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}propyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion
40

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (3,40 mmol, 0,13 g, 60%, entölt) in Dimethylformamid (10 ml) gab man bei 10°C 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion (2,85 mmol, 0,50 g; hergestellt nach Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5855) in Dimethylformamid (5 ml) und rührte 1h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde 2-*tert*-Butyl-4-[4-(3-chlorpropyl)piperazin-1-yl]-6-(trifluormethyl)pyrimidin (3,00 mmol, 1,09 g; hergestellt nach WO 99/02503) in Dimethylformamid (5 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 12h nachgerührt. Das nach dem Eindampfen verbliebene Öl wurde in einem 1:1 Gemisch aus Ethylacetat und Wasser aufgenommen, extrahiert und mit einer gesättigten, wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluierungsmittel: Dichlormethan:Methanol 95:5 v/v) gereinigt.

Als zweite Fraktion erhielt man die Titelverbindung, 2-(3-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}propyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion in einer Ausbeute von 20 mg.

ESI-MS: $[M+Na^+] = 526,2, 505,2, [M+H^+] = 504,2, 252,6;$
 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,90 (1H, d), 7,68-7,54 (3H, m), 6,57 (1H, s), 3,77-3,65 (8H, m), 2,99 (2H, m sym.), 2,53 (4H, t), 2,47 (2H, t), 1,89 (2H, quint.), 1,33 (9H, s).

Beispiel 2

1-(3-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}propyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (2,85 mmol, 0,50 g; Herstellung nach Arch. Pharm. 1991, 324, 579) 30,0 mg der Titelverbindung.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,59-7,53 (2H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 6,53 (1H, s), 3,96 (2H, s br.), 3,59 (4H, s br.), 3,02-2,92 (2H, m), 2,81 (2H, t), 2,36 (4H, t), 2,28 (2H, t), 1,73 (2H, quint.), 1,32 (9H, s).

Beispiel 3:

1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

a) 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise erhielt man durch Umsetzung von 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (11,42 mmol, 2,00 g) und Brom-4-chlorbutan (13,7 mmol, 2,35 g) 1,78 g der Titelverbindung, verunreinigt mit Edukt zu 30%. Das so erhaltene Gemisch wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

5

b) 1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Man rührte 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (3,29 mmol, 1,75 g, 70%), 2-*tert*-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-(trifluormethyl)pyrimidin (3,56 mmol, 1,03 g; Herstellung nach WO 99/02503) und Triethylamin (13,17 mmol, 1,33 g) in Dimethylformamid (100 ml) 12h bei 100°C. Danach gab man Essigsäureethylester zu und wusch das Gemisch zweimal mit Wasser. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, filtrierte und engte im Vakuum ein. Man reinigte den öligen Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluierungsmittel: Dichlormethan:Methanol 95:5 v/v); Ausbeute 0,42 g.

15

ESI-MS: 519,2, [M+H⁺] = 518,2, 259,6;

20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,57-7,52 (2H, m), 7,29 (1H, t), 7,25 (1H, d+CHCl₃), 6,57 (1H, s), 3,92 (2H, s br.), 3,63 (4H, s br.), 3,01-2,95 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,41 (4H, t), 2,28 (2H, t), 1,53 (2H, quint.), 1,42 (2H, quint.), 1,34 (9H, s).

Beispiel 4:

25

1-((2*E*)-4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}but-2-enyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

30

Analog Beispiel 1 erhielt man aus 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (4,42 mmol, 0,78 g; Darstellung nach Arch. Pharm. 1991, 324, 579) und 2-*tert*-Butyl-4-{4-[(2*E*)-4-chlorbut-2-en-1-yl]piperazin-1-yl}-6-(trifluormethyl)pyrimidin (4,64 mmol, 1,75 g, Darstellung nach WO 99/02503) 0,78 g der Titelverbindung.

ESI-MS: 517,3, [M+H⁺] = 516,3, 258,6;

35

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,53 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,27-7,21 (m+CHCl₃), 6,56 (1H, s), 5,60 (2H, m sym.), 4,45 (2H, m), 3,64 (4H, s br.), 3,02-2,94 (4H, m), 2,84 (2H, t), 2,35 (4H, t), 1,35 (9H, s).

Beispiel 5:

40

2-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion

a) 2-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion

Analog zu Beispiel 3a erhielt man aus 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion und Brom-4-chlorbutan (13,7 mmol, 2,35 g) 1,04 g der Titelverbindung verunreinigt mit Edukt zu 50%. Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

5

b) 2-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 3b. Aus 2-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-2-benzazepin-1,5(2*H*)-dion (1,88 mmol, 1,00 g) erhielt man 0,15 g der Titelverbindung.

10

ESI-MS: $[M+Na]^+$ = 540,3, 519,3, $[M+H]^+$ = 518,3, 259,6.

Beispiel 6:

15 1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

a) 1-(4-Chlorbutyl)-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

20 Analog zu Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung von 7,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (1,70 mmol, 0,40 g, Darstellung nach Arch. Pharm. 1991, 324, 579) und Brom-4-chlorbutan (2,04 mmol, 0,35 g) 0,20 g der verunreinigten Titelverbindung. Die Verbindung wird ohne Reinigung weiter angesetzt.

25 b) 1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butyl)-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (0,49 mmol, 0,20 g) analog Beispiel 3b erhielt man 0,12 g der Titelverbindung.

30

ESI-MS: 579,2, $[M+H]^+$ = 578,3;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,09 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,56 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,65 (4H, s br.), 2,97-2,92 (2H, m), 2,79 (2H, m br.), 2,40 (4H, t), 2,29 (2H, t), 1,49 (2H, quint.), 1,41 (2H, quint.), 1,31 (9H, s).

35

Beispiel 7:

1-{4-[4-(2-*tert*-Butyl-6-propylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

40

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 2-*tert*-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-propylpyrimidin (2,68 mmol, 0,70 g) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion die freie Base der Titelverbindungen. Anschließende Umsetzung der freien Base mit HCl lieferte 0,39 g der Titelverbindung als Hydrochlorid.

5

ESI-MS: 493,5, $[M+H]^+$ = 492,5, 246,7;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,56-7,49 (3H, m), 7,31-7,18 (2H+ $CHCl_3$, m), 6,10 (1H, s), 3,92 (2H, t br.), 3,58 (4H, s br.), 3,02-2,94 (2H, m), 2,81 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,40 (4H, s br.), 2,28 (2H, t), 1,72 (1H, q), 1,51 (2H, quint.), 1,43 (2H, quint.), 1,33 (9H, s), 0,92 (1H, t).

10

Beispiel 8:

1-{4-[4-(2-*tert*-Butyl-6-cyclobutylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion-Hydrochlorid

15

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 2-*tert*-Butyl-4-cyclobutyl-6-piperazin-1-ylpyrimidin (1,97 mmol, 0,54 g) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 0,39 g der Titelverbindung.

20

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 504,5, 252,9.

Beispiel 9:

1-{4-[4-(2-*tert*-Butyl-6-methylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

25

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 2-*tert*-Butyl-4-methyl-6-piperazin-1-ylpyrimidin (1,97 mmol, 0,46 g) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 0,31 g der Titelverbindung.

30

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 464,4, 232,6.

Beispiel 10:

1-{4-[4-(2,6-Di-*tert*-butylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

35

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-piperazin-1-ylpyrimidin (1,26 mmol, 0,35 g) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 0,04 g der Titelverbindung.

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 506,4, 233,8

Beispiel 11:

1-{4-[4-(2-*tert*-Butyl-6-isopropylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

- 5 Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 2-*tert*-Butyl-4-isopropyl-6-piperazin-1-ylpyrimidin (0,95 mmol, 0,25 g) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 0,04 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 492,5, 246,7.

10

Beispiel 12:

1-(5-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on

- 15 a) 1-(5-Chlorpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on

Zu einer Suspension aus 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on (12,41 mmol, 2,00 g, Herstellung nach J. Org. Chem 1972, 37, 2849) und Kaliumcarbonat (14,89 mmol, 2,06 g) in Dimethylformamid (40mL) tropfte man bei 10 °C

- 20 5-Chlorvaleriansäurechlorid (18,61 mmol, 2,89 g) in Dimethylformamid (20 mL). Die Reaktionsmischung rührte man zunächst 1 h bei 10 °C und anschließend 3 h unter Rückfluss nach. Die ausgefallenen Salze filtrierte man ab und engte das Filtrat bis zur Trockne ein. Zu dem auf diese Weise erhaltenen Öl gab man CH₂Cl₂ und wusch das Gemisch dreimal mit jeweils 50 ml einer 5 %igen, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, neutralisierte mit 0,1N HCl (20 ml) und wusch danach dreimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung. Man trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und engte im Vakuum ein; Ausbeute 3,90 g (80 % rein).
- 25

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 280,1;

30

b) 1-(5-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on

- Man erhitzte 1-(5-Chlorpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on aus Beispiel 12a (1,43 mmol, 0,50 g), 2-*tert*-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-(trifluormethyl)pyrimidin (1,43 mmol, 0,41g, Herstellung nach DE 19735410), NaBr (7,14 mmol, 0,74 g), DIPEA (Diisopropylethylamin) (14,01 mmol, 1,81 g) und N-Methylpyrrolidinon (0,6 ml) 5 h auf 120 °C. Anschließend filtrierte man das Reaktionsgemisch und engte das erhaltene Filtrat bis zur Trockne ein. Danach gab man Essigsäureethylester zu dem erhaltenen Rückstand und wusch mit gesättigter, wässriger Kochsalzlösung. Die organische Phase wurde getrocknet und danach bis zur Trockne eingeeengt. Den Rückstand reinigte
- 35
- 40

man durch Chromatographie an Kieselgel, Eluierungsmittel: Methyl-tert.-butylether/Methanol (0-100%); wobei man 0,31 g der Titelverbindung erhielt.

ESI-MS: $[M+H^+] = 532,7, 267,0$.

5

Beispiel 13:

1-{5-[4-(2-*tert*-Butyl-6-propylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]pentanoyl}-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on Hydrochlorid

10 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(5-Chlorpentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on (1,61 mmol, 0,50 g), 2-*tert*-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-propylpyrimidin (1,61 mmol, 0,42 g, Herstellung nach DE 19735410) 0,40 g der Titelverbindung.

15 ESI-MS: $[M+H^+] = 506,4, 253,6$.

Beispiel 14:

1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on

20

a) 1-(4-Chlorbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-on

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12a erhielt man aus 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on (1,24 mmol, 0,20 g, Herstellung nach J. Org. Chem 1972, 37, 2849) und 4-Chlorbuttersäurechlorid (1,86 mmol, 0,27 g) in Dioxan (10 ml) 0,24 g 1-(4-Chlorbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-on.

25

b) 1-(4-{4-[2-*tert*-Butyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl}butanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-1-benzazepin-5-on

30

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-on (0,45 mmol, 0,12 g) aus Beispiel 14a, 2-*tert*-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-(trifluormethyl)pyrimidin (0,45 mmol, 0,12, hergestellt nach DE 19735410) 0,40 g der Titelverbindung.

35

ESI-MS: $[M+H^+] = 518,3, 259,6$.

Beispiel 15:

1-{4-[4-(2-*tert*-Butyl-6-propylpyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyryl}-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-on

40

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]azepin-5-on aus Beispiel 14a (0,45 mmol, 0,12 g), 2-tert-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-propylpyrimidin (0,45 mmol, 0,12 g, hergestellt nach DE 19735410) 85,0 mg der Titelverbindung.

5

ESI-MS: $[M+H^+]$ = 492,4, 246,7.

Beispiel 16:

10 1-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion aus Beispiel 3a (0,38 mmol, 0,10 g) und 2-tert-Butyl-4-cyclopropyl-6-piperazin-1-yl-pyrimidin (0,40 mmol, 0,05 g; hergestellt nach DE 19728996) 45,0 mg der Titelverbindung.

15

ESI-MS: $[M+H^+]$ = 490,4, 245,7.

Beispiel 17:

20 1-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1H-chinolin-2,4-dion Trifluoracetat

a) 1-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-1H-chinolin-2-on

25 Analog zu der in Beispiel I beschriebenen Vorgehensweise erhielt man durch Umsetzung von 4-Hydroxy-1H-chinolin-2-on (24,82 mmol, 4,00 g, hergestellt nach Monatsh. Chem. 1965, 96, 418) und Brom-4-chlorbutan (29,78 mmol, 5,11 g) 6,70 g der Titelverbindung, die mit Edukt verunreinigt ist. Das so erhaltene Gemisch wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

30

b) 1-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1H-chinolin-2,4-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyl)-4-hydroxy-1H-chinolin-2-on aus Beispiel 17a (4,00 g) 3,20 g der Titelverbindung.

35

ESI-MS: $[M+Na^+]$ = 526,5, 505,5, $[M+H^+]$ = 504,5, 454,5, 252,7;

1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11,75 (1H, s br.), 7,85 (1H, d), 7,42 (t, 1H), 7,26-7,20 (2H+ $CHCl_3$, m), 6,66 (1H, s.), 5,98 (1H, s), 4,18 (2H, m sym.), 3,29 (2H, m sym.), 2,21 (2H, quint.), 2,04 (2H, quint.), 1,33 (9H, s).

40

Beispiel 18:

1-[4-(7-Propionyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

5

a) 2-(Trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

Trifluoressigsäureanhydrid (2,13 mol, 452,0 g) wurde in Dichlormethan (452 ml) bei 10 – 15 °C vorgelegt. Hierzu gab man bei dieser Temperatur eine Lösung von Tetrahydroisochinolin (1,94 mol, 268,3 g) in Dichlormethan (90 ml). Man rührte die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur nach und hydrolysierte anschließend mit Eiswasser (813 g). Nach 1h Rühren wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (813 ml), mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung (550 ml) und erneut mit Wasser (500 ml) gewaschen. Anschließend engte man unter vermindertem Druck ein, wobei man 446 g Rohprodukt erhielt, das in der folgenden Umsetzung eingesetzt wurde.

b) 1-[2-(Trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on

Aluminiumtrichlorid (0,78 mol, 103,7 g) wurde in Dichlormethan (93 ml) bei 10 – 15 °C suspendiert. Anschließend gab man bei dieser Temperatur unter Kühlung nacheinander das Trifluoracetyltetrahydroisochinolin aus Schritt a) (2,13 mol, 452,0 g) und Propionsäurechlorid (0,47 mol, 43,2 g) zu. Anschließend erhitze man zum Rückfluss (Heizbadtemperatur 60 °C; Rückfluss etwa 43 °C) und behielt die Heizbadtemperatur 5 h bei. Die Innentemperatur stieg dabei langsam von 43 °C auf 51 °C an. Danach kühlte man auf 5 – 10 °C ab und verdünnte mit 70 ml Dichlormethan. Die Reaktionslösung wurde anschließend zügig unter Eisbadkühlung in eine Mischung aus 1000 g Eis und 500 ml Methyl-tert.-butylether eingebracht. Nach 30 min trennte man die Phasen und wusch die organische Phase nacheinander mit 500 ml Wasser, mit 500 ml halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung und erneut mit 300 ml Wasser. Die organische Phase wurde anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt; wobei man 89,9 g einer Mischung der Titelverbindung mit seinem 6-Isomer erhielt (Isomerenverhältnis 7-Isomer : 6-Isomer: etwa 75:25 (mittels ¹³C-NMR)), die in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

c) 7-Propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

Das Produkt aus Schritt b) (0,39 mol, 111,0 g) löste man in n-Propanol (744 ml) und gab hierzu Salzsäure (32 %ig, 3,5 mol, 400 g). Anschließend erhitze man 5 h zum Rückfluss. Danach gab man weitere 300 ml n-Propanol zu und destillierte Wasser im Azeotrop mit n-Propanol ab. Insgesamt wurden 890 ml Destillat abdestilliert. Hierbei fiel das Hydrochlorid des Propionylisochinolins aus; es wurden nochmals 1500 ml n-Propanol zugegeben und wieder abdestilliert. Anschließend wurden 1200 ml Methyl-

tert.-butylether zugegeben, auf 5 °C abgekühlt und 30 min gerührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und bei 40 – 50 °C im Vakuum getrocknet. Man erhielt auf diese Weise 82,9 g, einer Mischung von 6- und 7-Propionyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin als Hydrochlorid mit einem Isomerenverhältnis von 7-Isomer:6-Isomer von etwa 80:20 (bestimmt mittels ^{13}C -NMR)).

d) 1-[4-(7-Propionyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

10 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 7-Propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium-Hydrochlorid (3,00 mmol, 0,68 g) 0,37 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 441,4$, $420,4$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 419,4$.

15 Beispiel 19:

1-[4-(6-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

20 Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 6-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinium-(2*E*)-3-carboxyacrylat (0,95 mmol, 0,28 g, Herstellung nach J. Med. Chem. 1990, 33, 633) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 13,0 mg der Titelverbindung.

ESI-MS: $414,2$, $413,1$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 411,2$.

25

Beispiel 20:

2-[4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-carbonitril Trifluoracetat

30 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-6-carbonitril (0,94 mmol, 0,15 g, Darstellung nach J. Med. Chem. 2000, 43, 1878) mit 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion 26,5 mg der Titelverbindung.

35 ESI-MS: $389,2$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 388,1$.

Beispiel 21:

1-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

40 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1-Methylpiperazin (1,23 mmol, 0,12 g) 0,02 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 330,2.

Beispiel 22:

5 1-[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1-Ethylpiperazin (1,26 mmol, 0,14 g) 0,01 g der Titelverbindung.

10 ESI-MS: $[M+H]^+$ = 344,3.

Beispiel 23:

1-[4-(4-Isobutylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

15 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1-Isobutylpiperazin (0,97 mmol, 0,14 g) 0,13 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 372,4, 186,8;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58-7,51 (2H, m), 7,32-7,23 (m, 2H+CHCl₃), 3,87
20 (2H, t), 2,97 (2H, m), 2,78 (2H, t), 2,40 (s br.), 2,25 (2H, t), 2,06 (2H, d), 1,75 (1H, sept.), 1,50 (2H, quint.).

Beispiel 24:

1-[4-(2,4,6-Trimethylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

25

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1,3,5-Trimethylpiperazin (0,97 mmol, 0,12 g) 0,08 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 358,3, 179,1, 157,1, 129,1.

30

Beispiel 25:

1-[4-(4-Propylpiperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1*H*-benzo[b]azepin-2,5-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-
35 1-benzazepin-2,5-dion (0,50 mmol, 0,13 g) und 1-Propylpiperazin Dihydrobromid (0,47 mmol, 0,14 g) 0,10 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 358,3;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58-7,50 (2H, m), 7,33-7,21 (2H+ CHCl₃, m), 3,87
40 (t, 2H), 2,95 (2H, t), 2,79 (2H, t), 2,41 (8H, s br.), 2,27 (2H, quart.), 1,49 (2H, quint.), 1,39 (2H, quint.), 0,89 (3H, t).

Beispiel 26:

1-[4-((R)-3-Methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

- 5 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (0,56 mmol, 0,15 g) und (R)-(-)-2-Methylpiperazin (0,54 mmol, 0,05 g) 0,07 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 330,1.

10

Beispiel 27:

1-[4-(4-Ethyl-(R)-3-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

- 15 Durch reduktive Aminierung nach der von A. Magid et al. in Tetrahedron Lett. 31 (1990), S. 5595 angegebenen Vorschrift erhielt man aus 1-[4-((R)-3-Methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion aus Beispiel 26 (0,18 mmol, 60,0 mg) und Acetaldehyd (0,18 mmol, 8,0 mg) 30,0 mg der Titelverbindung.

- 20 ESI-MS: $[M+H]^+$ = 358,3;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,60-7,46 (2H, m), 7,35-7,14 (2H+ CHCl_3 , m), 3,87 (t, 2H), 2,97 (2H, t), 2,92-2,74 (4H, m), 2,71 (1H, d), 2,61 (1H, d), 2,50-2,03 (6H, m incl. 2,22 (2H, t)), 1,84 (1H, s br.), 1,50 (2H, quint.), 1,38 (2H, quint.), 1,14-0,91 (6H, m).

25

Beispiel 28:

1-[4-((S)-3-Methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

- 30 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (0,56 mmol, 0,15 g) mit (S)-(+)-2-Methylpiperazin (0,54 mmol, 0,05 g) 40,0 mg der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 330,2.

- 35 Beispiel 29:

1-[4-(4-Ethyl-(S)-3-methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

- 40 Durch reduktive Aminierung erhielt man analog zur Vorschrift aus Beispiel 27 aus 1-[4-((S)-3-Methyl-piperazin-1-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion aus Bei-

spiel 28 (0,12 mmol, 40,0 mg) und Acetaldehyd (0,12 mmol, 5,0 mg) 10,0 mg der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 358,3$.

5

Beispiel 30:

1-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

a) 4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butansäuremethylester

10

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 1 erhielt man aus 3,4-Dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion (5,71, 1,00 g, hergestellt nach Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5855) und 4-Iodbutansäuremethylester (5,71 mmol, 1,37 g) 100 mg der Titelverbindung.

15 ESI-MS: $[M+H^+] = 276,15$;

b) 4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butansäure

20 Man behandelte 4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butansäuremethylester aus Schritt a (100mg, 0,36 mmol) in Wasser/Methanol (0,7:2,0 ml) mit NaOH (1N, 0,80 ml), wobei man 63,0 mg 4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butansäure erhielt.

ESI-MS: $[M+H^+] = 262,0$;

25

c) 1-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

30 In Anlehnung an die von M.K. Dhaon et al. in J. Org. Chem. 47 (1982) S. 1962 beschriebene Methode erhielt man durch Umsetzung von 4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butansäure (0,06 g) aus Schritt b und 1-Ethylpiperazin (0,25 mmol, 0,03 g) in Gegenwart von EDCxHCl (N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid) (0,36 mmol, 0,07 g), Et₃N (0,48 mmol, 0,05 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) 10,0 mg der Titelverbindung.

35 ESI-MS: $[M+H^+] = 358,3$.

Die Herstellung der Verbindungen der Beispiele 31 – 60 erfolgte in Anlehnung an die zuvor beschriebenen Vorschriften.

40 Beispiel 31:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-isopropyl-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 358,2$.

5

Beispiel 32:

Trifluoracetat-4-sec-butyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

10 ESI-MS: $[M+H^+] = 372,3$.

Beispiel 33:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(1-methyl-butyl)-piperazin-1-ium

15

ESI-MS: $[M+H^+] = 386,1$.

Beispiel 34:

Trifluoracetat-4-butyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

20

ESI-MS: $[M+H^+] = 372,1$.

Beispiel 35:

25 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(1-ethyl-propyl)-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 386,1$.

30 Beispiel 36:

Trifluoracetat-4-cyclopentyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 384,4$.

35

Beispiel 37:

Trifluoracetat-4-cyclohexyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

40 ESI-MS: $[M+H^+] = 398,5$.

Beispiel 38:

Trifluoracetat-4-(3-cyclohexyl-propyl)-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

5 ESI-MS: $[M+H]^+$ = 440,4, 238,9, 211,0.

Beispiel 39:

Trifluoracetat-4-cyclohexylmethyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

10

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 412,4, 279,0, 183,0.

Beispiel 40:

Trifluoracetat-4-(2-cyclohexyl-ethyl)-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

15

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 426,4, 307,1, 197,0.

Beispiel 41:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-piperazin-1-ium

20

ESI-MS: $[M+Na]^+$ = 422,4, $[M+H]^+$ = 400,4, 170,9.

25 Beispiel 42:

Trifluoracetat-4-benzyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 406,3.

30

Beispiel 43:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)-piperazin-1-ium

35 ESI-MS: $[M+H]^+$ = 409,2.

Beispiel 44:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-piperazin-1-ium

40

ESI-MS: $[M+Na]^+$ = 432,0, $[M+H]^+$ = 410,0, 342,0, 113,0.

Beispiel 45:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-ium

5

ESI-MS: $[M+H^+] = 426,4$.

Beispiel 46:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-ium

10

ESI-MS: $[M+H^+] = 374,2$.

Beispiel 47:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(3-methoxy-propyl)-piperazin-1-ium

15

ESI-MS: $[M+H^+] = 388,1$.

Beispiel 48:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-ethoxy-ethyl)-piperazin-1-ium

20

ESI-MS: $[M+Na^+] = 410,0$, $[M+H^+] = 388,2$.

25

Beispiel 49:

Trifluoracetat-4-(2-dimethylamino-ethyl)-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

30

ESI-MS: $[M+H^+] = 387,1$, $341,9$.

Beispiel 50:

Trifluoracetat-4-(3-cyano-propyl)-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

35

ESI-MS: $[M+Na^+] = 405,0$, $[M+H^+] = 383,1$, $153,9$.

Beispiel 51:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-ium

40

ESI-MS: $[M+Na^+] = 449,0$, $[M+H^+] = 427,1$, $197,9$.

Beispiel 52:

5 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+Na^+] = 465,0$, $[M+H^+] = 443,2$.

Beispiel 53:

10 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+Na^+] = 463,1$, $[M+H^+] = 441,3$.

15 Beispiel 54:

Trifluoracetat-4-cyclopropancarboxyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+Na^+] = 405,9$, $[M+H^+] = 384,2$, $127,9$.

20

Beispiel 55:

Trifluoracetat-4-acetyl-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazin-1-ium

25 ESI-MS: $[M+H^+] = 358,0$.

Beispiel 56:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(tetrahydro-furan-2-carboxyl)-piperazin-1-ium

30

ESI-MS: $[M+Na^+] = 436,1$, $[M+H^+] = 414,2$, $315,9$.

Beispiel 57:

35 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-(furan-2-carboxyl)-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 410,2$.

Beispiel 58:

40 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-ethansulfonyl-piperazin-1-ium

ESI-MS: $[M+Na^+] = 430,0$, $[M+H^+] = 408,0$.

Beispiel 59:

- 5 Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-methyl-[1,4]diazepan-1-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 344,0$.

- 10 Beispiel 60:

1-[4-(4-Allylpiperazin-1-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus 1-Allylpiperazindiumdichlorid (0,97 mmol, 0,19 g) 0,08 g der Titelverbindung.

15

ESI-MS: $[M+H^+] = 356,3$, $178,6$;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,53 (2H, t), 7,39-7,18 (m, 2H+ $CHCl_3$), 5,85 (1H, sext.), 5,15 (2H, t), 3,87 (2H, t), 2,98 (4H, m), 2,79 (2H, t), 2,42 (6H, s br.), 2,27 (2H, t), 1,50 (2H, quint.), 1,39 (2H, quint.).

20

Beispiel 61:

tert-Butyl-4-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]piperazin-1-carboxylat

- 25 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus Piperazin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (10,01 mmol, 1,86 g) 3,44 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 416,2$;

- 30 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,53 (2H, t), 7,37-7,20 (m, 2H+ $CHCl_3$), 3,88 (2H, t), 3,37 (4H, t), 2,96 (2H, t), 2,80 (2H, t), 2,36-2,16 (6H, m), 1,57-1,32 (13H, m incl. 1,47, s, 9H).

Beispiel 62:

1-(4-Piperazin-1-yl)butyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

35

Man versetzte *tert*-Butyl-4-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]piperazin-1-carboxylat aus Beispiel 61 (8,28 mmol, 3,44 g) in Diethylether (40 ml) mit gesättigtem etherischem HCl (30 ml) und rührte das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur. Danach filtrierte man das Reaktionsgemisch und wusch den erhaltenen Rückstand mit Diethylether, wobei man 0,93 g der Titelverbindung erhielt.

40

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 316,1, 158,6;

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,52 (2H, t), 7,29-7,18 (m, 2H+ $CHCl_3$), 3,91 (2H, t), 2,91 (2H, m), 2,78 (4H, t), 2,73 (2H, t), 2,26 (4H, s br.), 2,17 (2H, t), 1,73 (1H, s br.), 1,46 (2H, quint.), 1,35 (2H, quint.).

5

Beispiel 63:

1-{4-[(1*S*,4*S*)-5-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

- 10 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus (1*S*,4*S*)-5-Methyl-5-aza-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptan Trifluoracetat (0,56 mmol, 0,21 g) 0,01 g der Titelverbindung.

ESI-MS: 343,2, $[M+H]^+$ = 342,2, 171,6.

15

Beispiel 64

1-[4-(Hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)butyl]-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

- 20 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (0,40 mmol, 0,11 g) und Octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin (0,40 mmol, 0,05 g) 0,05 g der Titelverbindung.

ESI-MS: 357,2, $[M+H]^+$ = 356,3, 178,6.

25

Beispiel 65:

Benzyl-(1*R*,5*R*)-6-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat

- 30 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus Benzyl-(1*R*,5*R*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat (1,43 mmol, 0,33g, hergestellt nach WO 01/81347) 0,22 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 462,3.

35

Beispiel 66

1-{4-[(1*R*,5*R*)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

- 40 In Gegenwart von Pd/C (0,01g, 10%) setzte man Benzyl-(1*R*,5*R*)-6-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-

carboxylat aus Beispiel 65 (0,45 mmol, 0,21 g) in Methanol (7 ml) mit Wasserstoff um, wobei man 0,10 g der Titelverbindung erhielt.

Beispiel 67:

- 5 Benzyl-(1*S*,5*S*)-6-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat

10 Analog zu Beispiel 3b erhielt man aus Benzyl-(1*S*,5*S*)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat (1,42 mmol, 0,33 g, hergestellt nach WO 0/181347) 0,21 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 462,3$.

Beispiel 68:

- 15 1-{4-[(1*S*,5*S*)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

20 In Anlehnung an die Vorschrift zu Beispiel 66 erhielt man durch Hydrierung von Benzyl-(1*S*,5*S*)-6-[4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl)butyl]-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat aus Beispiel 67 (0,46 mmol, 0,21 g) 0,12 g der Titelverbindung.

Beispiel 69:

- 25 1-{4-[(1*S*,5*S*)-3-ethyl-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion

30 Analog zur Vorschrift in Beispiel 27 erhielt man durch reduktive Aminierung von 1-{4-[(1*S*,5*S*)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]butyl}-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion aus Beispiel 68 (0,21 mmol, 0,07 g) und Acetaldehyd (0,21 mmol, 9 mg) 0,01g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 356,3$.

Beispiel 70:

- 35 1-{4-[(1*R*,5*R*)-3-Methyl-3,6-diaza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]-butyl}-3,4-dihydro-1*H*-benzo[b]azepin-2,5-dion

40 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 27 erhielt man durch reduktive Aminierung von 1-{4-[(1*R*,5*R*)-(3,6-Diazabicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1*H*-benzo[b]azepin-2,5-dion aus Beispiel 66 (0,27 mmol, 0,09 g) und Formaldehyd (0,30 mmol, 25,0 mg, 37 % Lsg) 0,02 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+K^+] = 380,1$, $[M+H^+] = 342,3$.

Beispiel 71:

- 5 5-[4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-(3S,6S)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonsäure-tert-butylester

Analog zur Vorschrift aus Beispiel 12b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (1,14 mmol, 0,30 g) und (3S,6S)-
10 Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester (1,08 mmol, 0,23 g; hergestellt nach WO 01/81347) 0,25 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 442,4$;

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,63-7,50 (2H, m), 7,36-7,17 (2H+ CHCl_3 , m), 3,89 (t, 2H), 3,50 (2H, s br.), 3,15 (2H, s br.), 2,95 (2H, m sym.), 2,87-2,69 (4H, m), 2,60 (2H, s br.), 2,41-2,19 (4H, m), 1,77-1,22 (13H, m incl. 1,45 (9H,s)).

Beispiel 72:

- 20 1-[4-((3S,6S)-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

Die Umsetzung von 5-[4-(2,5-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-(3S,6S)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester aus Beispiel 71
(0,54 mmol, 0,24 g) mit Trifluoressigsäure (2,69 ml) ergab 0,17 g der Titelverbindung.

25

Beispiel 73:

1-[4-((3S,6S)-5-Methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

- 30 Analog zur Vorschrift in Beispiel 27 erhielt man durch reduktive Aminierung von 1-[4-((3S,6S)-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion aus Beispiel 72 (0,24 mmol, 82,0 mg) und Formaldehyd (0,26 mmol, 21,4 mg, 37 % Lsg) 10,0 mg der Titelverbindung.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,61-7,47 (2H, m), 7,39-7,17 (2H+ CHCl_3 , m), 3,88 (t, 2H), 2,96 (2H, t), 2,80 (4H, t), 2,47-2,17 (7H, m), 1,91-1,14 (10H, m).

Beispiel 74:

- 40 1-[4-(Octahydro-pyrido[1,2-a][1,4]diazepin-2-yl)-butyl]-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 12b erhielt man aus 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (0,75 mmol, 0,20 g) und Decahydropyrido[1,2-a][1,4]diazepin (0,75 mmol, 0,12 g; hergestellt nach *Pol. J. Chem.* 1985, 59, 1243-6) 65,0 mg der Titelverbindung.

5

ESI-MS: $[M+K^+] = 422,2$, $[M+H^+] = 384,2$.

Beispiel 75:

10 1-{4-[(1S,5R,6S)-6-(4-fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]butyl}-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus (1S,5R,6S)-6-(4-Fluorphenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan (1,97 mmol, 0,38 g, hergestellt nach WO 00/23423) 0,25 g der Titelverbindung.

15

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,58-7,48 (2H, m), 7,32-7,22 (m+ CHCl_3), 7,22-7,12 (2H, m), 6,98 (2H, t), 3,92 (2H, m br.), 3,16 (1H, m br.), 3,06-2,93 (2H, m), 2,93-2,65 (6H, m; incl. t bei 2,88), 2,45 (2H, t), 2,16 (2H, t), 2,09-1,92 (2H, m), 1,61 (m+ H_2O), 1,49 (2H, quint.).

20

Beispiel 76:

1-(4-Piperidin-1-ylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion Hydrochlorid

25 Analog zur Vorschrift zu Beispiel 3b erhielt man aus Piperidin (1,24 mmol, 0,11 g) 0,02 g der Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H^+] = 315,2$.

30 In analoger Weise stellte man die Verbindungen der Beispiele 77 bis 82 her,

Beispiel 77:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-methyl-piperidinium

35 ESI-MS: $[M+H^+] = 329,0$.

Beispiel 78:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-azepanium

40 ESI-MS: $[M+H^+] = 329,0$.

Beispiel 79:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-3-methyl-piperidinium

5 ESI-MS: $[M+H^+] = 329,0$.

Beispiel 80:

Trifluoracetat-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-4-propyl-piperidinium

10

ESI-MS: $[M+H^+] = 357,1$.

Beispiel 81:

Trifluoracetat-4-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-morpholin-4-ium

15

ESI-MS: $[M+H^+] = 317,0$.

Beispiel 82:

20

Trifluoracetat-4-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-thiomorpholin-4-ium

ESI-MS: $[M+H^+] = 333,0$.

25

Beispiel 83:

1-{4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion

30

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion mit 1-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin die Titelverbindung.

ESI-MS: 462,4, $[M+H^+] = 461,4$, 460,4;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,62 (1H, t), 7,51-7,45 (2H, m), 7,34 (1H, t), 7,28 (2H, m), 7,18-7,05 (1H, m), 3,88 (2H, t), 2,91 (6H, m), 2,66 (2H, m), 2,39 (4H, s br.), 2,19 (2H, t), 1,36 (2H, quint.), 1,26 (2H, quint.).

35

Beispiel 84:

4-(2,4-Dichlorbenzyl)-1-[4-(2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-yl)-butyl]-piperazinium als Fumarat

40

Analog zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion mit 1-(2,4-Dichlorbenzyl)piperazin die Titelverbindung.

ESI-MS: 476,1, [M+H⁺] = 475,1, 474,1, 237,6;

5

Beispiel 85:

1-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-azepan-2,5-dion

10 a) 1-(4-Chlorbutyl)-azepan-2,5-dion

Analog zu Beispiel 3a erhielt man aus Azepan-2,5-dion (2,36 mmol, 0,30 g, Darstellung nach J. Photochem. 28 (1985), 569-570) und Brom-4-chlorbutan (2,83 mmol, 0,49 g) 0,17 g der verunreinigten Titelverbindung. Die Verbindung wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

15

b) 1-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-azepan-2,5-dion

20 Analog zu Beispiel 3b erhielt man aus 2-tert-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-trifluormethyl-pyrimidin (0,59 mmol, 0,17 g) und 1-(4-Chlorbutyl)-azepan-2,5-dion (0,62 mmol, 0,17 g) 0,04 g der Titelverbindung.

ESI-MS: [M+H⁺] = 470,2, 235,6;

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,57 (1H, s), 3,71 (4H, s br.), 3,60-3,46 (4H, m), 2,73-2,57 (6H, m), 2,49 (4H, s br.), 2,41 (2H, s br.), 1,33 (9H, s).

Beispiel 86:

30 1-{4-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-2,5-piperazin-1-yl]-butyl}-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion Fumarat

In Analogie zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion mit 1-(3,5-Dichlorphenyl)-piperazin die Titelverbindung.

35

ESI-MS: 462,5, [M+H⁺] = 461,5, 460,5;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,62 (1H, t), 7,47 (2H, t), 7,35 (1H, t), 6,90 (2H, s), 6,85 (1H, s), 3,88 (2H, m), 3,15 (4H, m), 2,92 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,36 (4H, m), 2,20 (2H, t), 1,35 (2H, quint.), 1,28 (2H, quint.).

40

Beispiel 87:

1-{4-[4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion Fumarat

5 In Analogie zu Beispiel 3b erhielt man durch Umsetzung von 1-(4-Chlorbutyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion mit 1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-piperazin die Titelverbindung.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 528,55;

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,64 (1H, t), 7,54-7,41 (4H, m), 7,34 (1H, t), 7,27 (1H, s), 3,88 (2H, m), 3,30 (4H, m br.), 2,91 (2H, t), 2,65 (2H, t), 2,40 (4H, s br.), 2,23 (2H, t), 1,36 (2H, quint.), 1,30 (2H, quint.),

B) Beispiele für galenische Applikationsformen

15 Tabletten:

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepresst:

20 40 mg Substanz des Beispiels 2
120 mg Maisstärke
13,5 mg Gelatine
45 mg Milchzucker
2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
25 6,75 mg Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

Dragees:

30 20 mg Substanz des Beispiels 2
60 mg Kernmasse
70 mg Verzuckerungsmasse

35 Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

40 C) Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien:

Die zu testende Substanz wurde entweder in Methanol/Chremophor® (BASF-AG) oder in Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt.

I. Dopamin-D₃-Rezeptor:

Der Ansatz (0,250 ml) setzte sich zusammen aus Membranen von $\sim 10^6$ HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D₃-Rezeptoren, 0,1 nM [¹²⁵I]-Jodosulprid und Inkubationspuffer (totale Bindung) oder zusätzlich Testsubstanz (Hemmkurve) oder 1 μ M Spiperon (unspezifische Bindung). Dreifach-Ansätze wurden durchgeführt.

Der Inkubationspuffer enthielt 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ und 0,1% Rinderserumalbumin, 10 μ M Quinolone, 0,1 % Ascorbinsäure (täglich frisch hergestellt). Der Puffer wurde mit HCl auf pH 7,4 eingestellt.

II. Dopamin-D_{2L}-Rezeptor:

Der Ansatz (1 ml) setzte sich zusammen aus Membranen von $\sim 10^6$ HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D_{2L} Rezeptoren (lange Isoform) sowie 0,01 nM [¹²⁵I]-Jodospiperon und Inkubationspuffer (totale Bindung) oder zusätzlich Testsubstanz (Hemmkurve) oder 1 μ M Haloperidol (unspezifische Bindung). Dreifach-Ansätze wurden durchgeführt.

Der Inkubationspuffer enthielt 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ und 0,1 % Rinderserumalbumin. Der Puffer wurde mit HCl auf pH 7,4 eingestellt.

III. Messung und Auswertung:

Nach Inkubation für 60 Minuten bei 25 °C wurden die Ansätze mit einem Zellsammelgerät über Wathman GF/B Glasfaserfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter wurden mit einem Filter-Transfer-System in Szintillationsgläser überführt. Nach Zugabe von 4 ml Ultima Gold® (Packard) wurden die Proben eine Stunde geschüttelt und anschließend die Radioaktivität im Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 oder 2200CA) gezählt. Die cp-Werte wurden anhand einer Standard-Quenchreihe mit Hilfe des geräteeigenen Programms in dpm umgerechnet.

Die Auswertung der Hemmkurven erfolgte durch iterative nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS), ähnlich dem von Munson und Rodbard beschriebenen Programm „LIGAND“.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 100 nM häufig < 50 nM) und binden selektiv an den D₃-Rezeptor.

5 Die Ergebnisse der Bindungstests sind in Tabelle 1 angegeben.

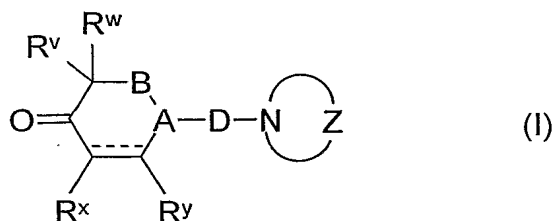
Tabelle 1:

| Beispiel | K _i (D ₃) [nM] | Selektivität vs. D _{2L} * |
|----------|---------------------------------------|------------------------------------|
| 3 | 0,83 | 296 |
| 4 | 1,74 | 155 |
| 6 | 4,50 | 104 |
| 7 | 1,33 | 118 |
| 10 | 1,24 | 74 |
| 16 | 0,96 | 62 |
| 86 | 2,0 | 56 |
| 87 | 7,4 | 129 |

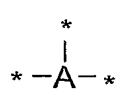
* $K_i(D_{2L})/K_i(D_3)$

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin



für eine Gruppe der Formeln $*-N-W-*$ oder $*-N(R^p)(R^q)-*$ steht, worin D an das Stickstoffatom gebunden ist und worin

R^p und R^q unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl;

W für O, S oder eine Gruppe N-R^z steht, worin R^z ausgewählt ist unter gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl

und * die Bindungsstellen angibt;

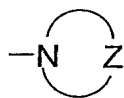


für eine Bindung oder für $*-C(R^m)(R^n)-*$ steht, worin R^m und Rⁿ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy und gegebenenfalls substituiertem Phenyl, oder wenn der Stickstoff in der Gruppe A an B gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe bedeuten kann und * die Bindungsstellen angibt;



für eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung steht;

- 5 R^v, R^w unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyloxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeuten;
- 10 R^x, R^y unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyloxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeuten, oder
- 15 R^x, R^y gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind auch einen kondensierten Phenylring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus bilden können, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aufweist, die ausgewählt sind unter N, O und S, wobei der kondensierte Phenylring sowie der kondensierte aromatische Heterocyclus 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen können, die ausgewählt sind unter gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, CN, OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^2R^3$, $CONR^2R^3$, $COOR^5$, COR^6 , C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_2 - C_6 -Alkenyloxy, C_2 - C_6 -Alkynyloxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyloxy und Halogen; worin
- 20 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, stehen, wobei R^3 auch eine Gruppe COR^7 bedeuten kann, wobei R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, wobei R^2 mit R^3 auch gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus bilden kann, der ein Heteroatom, ausgewählt unter O, S und N, als Ringglied aufweisen kann, wobei R^8 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,
- 25 R^8 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, wobei R^2 mit R^3 auch gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus bilden kann, der ein Heteroatom, ausgewählt unter O, S und N, als Ringglied aufweisen kann, wobei R^8 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,
- 30 R^8 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,
- 35 D für eine lineare oder verzweigte 2 bis 10 gliedrige Alkylenkette steht, die als Kettenglieder eine Heteroatomgruppe K, die ausgewählt ist unter O, S, S(O), S(O)₂, N- R^8 , CO-O, C(O)N R^8 , und/oder 1 oder 2 nicht benachbarte Carbonylgruppen aufweisen kann und die eine Cycloalkandiy-Gruppe umfassen und/oder eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisen kann;



40 für einen gesättigten oder einfach ungesättigten monocyclischen Stickstoffheterocyclus mit 5 bis 8 Ringgliedern oder einen bicyclischen

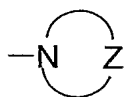
gesättigten Stickstoffheterocyclus mit 7 bis 12 Ringgliedern steht, wobei der mono- und der bicyclische Stickstoffheterocyclus gegebenenfalls als Ringglied ein weiteres Heteroatom, ausgewählt unter Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, aufweist, wobei der mono- oder bicyclische Stickstoffheterocyclus unsubstituiert sein kann oder einen Rest R^a trägt, wobei

R^a für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_1 - C_{10} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_{10} -Alkylcarbonyl, C_1 - C_{10} -Alkylsulfonyl, C_1 - C_{10} -Cyanoalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-carbonyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl, Phenoxy carbonyl, Phenyl- C_1 - C_{10} -alkyloxycarbonyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 3- bis 8-gliedriges Heterocyclylcarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl steht, wobei Heterocyclyl in den vorgenannten Resten ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt unter S, O und N, aufweisen kann, und

worin die 6 zuletzt genannten Reste am Heterocyclus bzw. am Phenylring 1, 2 oder 3 Substituenten R^b aufweisen können, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_4 - C_{10} -Bicycloalkyl und C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl, wobei die drei letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein können, Halogen, CN, OR^1 , NR^2R^3 , NO_2 , SR^4 , SO_2R^5 , $CONR^2R^3$, $SO_2NR^2R^3$, $COOR^5$, COR^6 , $O-COR^6$, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, S und N, und Phenyl, wobei Phenyl und Heterocyclyl in den zwei zuletzt genannten Substituenten R^b gegebenenfalls ein oder zwei Substituenten tragen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, NR^2R^3 , CN, C_1 - C_2 -Fluoralkyl und Halogen, und wobei 2 an benachbarte C-Atome des aromatischen Rests gebundene Substituenten R^b gemeinsam für C_3 -oder C_4 -Alkylen stehen können oder gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, für einen ankondensierten, ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Carbocyclus oder für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Stickstoffatomen als Ringglieder stehen können; oder

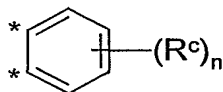
R^a für eine Gruppe E-Ar steht, worin E für eine Bindung oder für lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen und insbesondere für $(CH_2)_p$ steht, worin p für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht, und Ar ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und 5- oder 6-gliedrigem

Heteroaryl, das ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt unter S, O und N als Ringglieder aufweist und das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 der vorgenannten Substituenten R^b aufweisen kann; oder



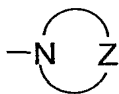
5

für einen gesättigten monocyclischen Stickstoffheterocyclus mit 5 bis 7 Ringatomen steht, der einen ankondensierten Benzolring der Formel trägt;



10

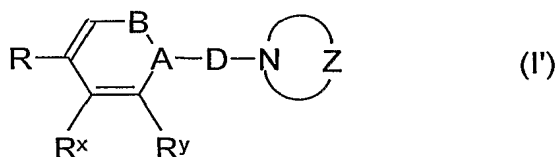
worin * die Bindungsstellen an den gesättigten monocyclischen Heterocyclus bezeichnen; R^c gleich oder verschieden sein kann und die für R^b zuvor genannten Bedeutungen aufweist und n für 0, 1, 2 oder 3 steht;



wobei gegebenfalls noch 1, 2, 3 oder 4 weitere C_1 - C_4 -Alkylgruppen als Substituenten aufweisen kann;

15

die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze dieser Verbindungen sowie die Tautomere der Formel I'



20

worin R für Halogen, eine Gruppe $O-R^1$, worin R^1 die zuvor genannten Bedeutungen aufweist, oder für eine Gruppe $O-C(O)R^9$ steht, wobei R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl steht, wobei die zwei letztgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_4 -Alkyl, OH, C_1 - C_4 -Alkoxy, NR^2R^3 , CN, C_1 - C_2 -Fluoralkyl oder Halogen, und die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze der Tautomere I'.

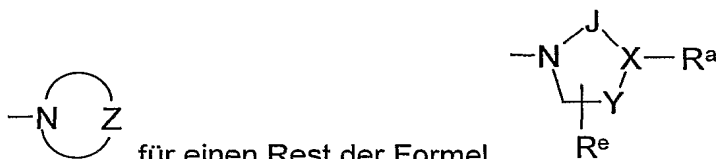
25

30

2. Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder I' nach Anspruch 1, worin R^x , R^y gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, für einen kondensierten Phenylring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus stehen, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aufweist, die ausgewählt sind unter N, O und S, wobei der kondensierte Phenylring sowie der kondensierte aromatische Heterocyclus 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen können, die aus-

5 gewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, CN, OR¹, NR²R³, NO₂, SR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR²R³, CONR²R³, COOR⁵, COR⁶, C₁-C₂-Fluoralkyl, C₁-C₂-Fluoralkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkynyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl und Halogen; worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 10 3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin D in den Formeln I und I' eine Gruppe (CH₂)_k oder eine Gruppe C(O)(CH₂)_l bedeutet, worin k für 3, 4, 5 oder 6 und l für 2, 3, 4 oder 5 stehen.
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A für N-C(O) steht, worin das C-Atom an die Variable B gebunden ist.
- 15 5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin B für CH₂ steht.
6. Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder I' nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin



20 für einen Rest der Formel steht, worin R^a die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweist und

J für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ steht;

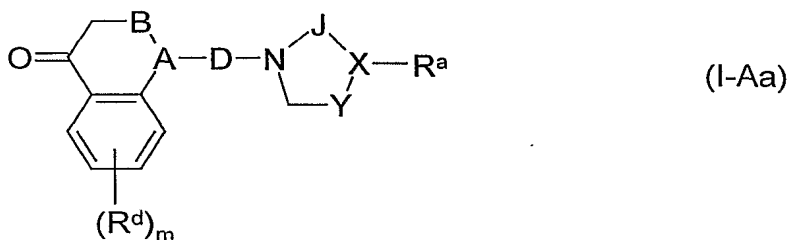
25 X für CH oder N und

Y für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ stehen oder Y-X gemeinsam CH=C oder CH₂-CH=C bedeuten;

30 R^e Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, worin J für CH₂-CH₂ und Y für CH₂ stehen.
8. Verbindungen nach Anspruch 6 oder 7, worin X für N steht.
- 35 9. Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder I' nach Anspruch 6, worin R^a für eine Gruppe E-Ar steht, worin E und Ar die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, worin E für eine Bindung steht.
11. Verbindungen nach Anspruch 10, worin Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder s-Triazinyl steht, die 1, 2 oder 3 der vorgenannten Reste R^b aufweisen.
12. Verbindungen nach Anspruch 9, worin E für CH₂ steht.
13. Verbindungen nach Anspruch 12, worin Ar für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1-Oxa-3,4-diazolyl oder 1-Thia-3,4-diazolyl steht, die unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen können.
14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 6 bis 8, worin R^a für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkylcarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁₀-Heterocycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder C₃-C₁₀-Heterocycloalkylcarbonyl-C₁-C₄-alkyl steht.
15. Verbindungen der allgemeinen Formel I-Aa



worin R^a, A, B und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen;

m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

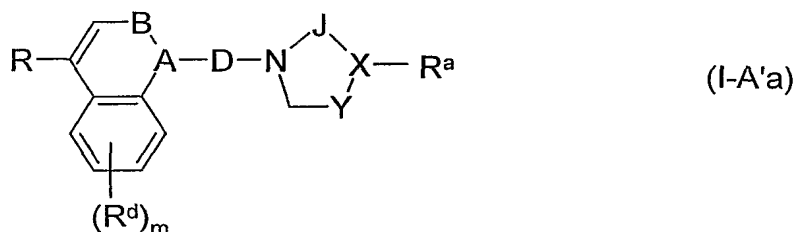
R^d unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, CN, OR¹, NR²R³, NO₂, SR⁴, SO₂R⁴, SO₂NR²R³, CONR²R³, COOR⁵, COR⁶, C₁-C₂-Fluoralkyl, C₁-C₂-Fluoralkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyloxy, C₂-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halogen bedeutet, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen;

J für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ steht;

X für CH oder N und

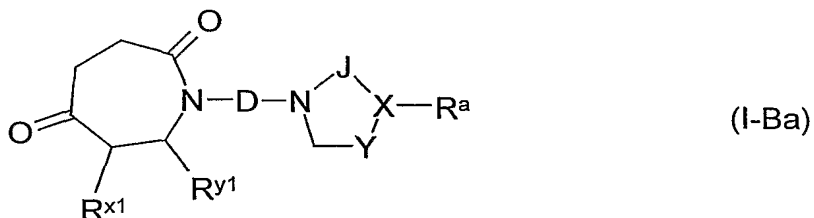
Y für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ stehen oder Y-X gemeinsam CH=C oder CH₂-CH=C bedeuten;

5 die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze dieser Verbindungen sowie die Tautomere der Formel I-A'a



10 worin R die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist und die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze der Tautomere Ia'.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel I-Ba



15

worin R^a und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen;

20 R^{x1}, R^{y1} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyloxy, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyloxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl stehen;

25 J für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ steht;

X für CH oder N und

Y für CH₂, CH₂-CH₂ oder CH₂-CH₂-CH₂ stehen oder Y-X gemeinsam CH=C oder CH₂-CH=C bedeuten;

30

und die physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze der Verbindungen I-Ba.

17. Verbindungen nach Anspruch 15 oder 16, worin J für CH₂-CH₂ und Y für CH₂ stehen.
18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 15 bis 17, worin X für N steht.
- 5 19. Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder I' nach einem der Ansprüche 15 bis 18, worin R^a für eine Gruppe E-Ar steht, worin E und Ar die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen.
- 10 20. Verbindungen nach Anspruch 19, worin E für eine Bindung steht.
21. Verbindungen nach Anspruch 20, worin Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder s-Triazinyl steht, die 1, 2 oder 3 der vorgenannten Reste R^b aufweisen.
- 15 22. Verbindungen nach Anspruch 19, worin E für CH₂ steht.
23. Verbindungen nach Anspruch 22, worin Ar für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1-Oxa-3,4-diazolyl oder 1-Thia-3,4-diazolyl steht, die unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 der obengenannten Reste R^b aufweisen können.
- 20 24. Verbindungen nach einem der Ansprüche 15 bis 18, worin R^a für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkylcarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₁₀-Heterocycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder C₃-C₁₀-Heterocycloalkylcarbonyl-C₁-C₄-alkyl steht.
- 25 25. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens einen Wirkstoff, der ausgewählt ist unter Verbindungen der Formeln I, den Tautomeren der Formel I', den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Verbindungen I und den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Tautomere der Formel I' gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.
- 30 26. Verwendung von Wirkstoffen, die ausgewählt sind unter Verbindungen der Formeln I, den Tautomeren der Formel I', den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Verbindungen I und den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Tautomere der Formel I' gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.
- 35 40

27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
- 5 28. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von Nierenfunktionsstörungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/12 C07D401/12 C07D223/16 A61K31/55 A61P13/12
A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | ORJALES A ET AL: "New 3-benzisothiazolyl and 3-benzisoxazolylpiperazine derivatives with atypical antipsychotic binding profile" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 37, no. 9, September 2002 (2002-09), pages 721-730, XP004383155 ISSN: 0223-5234 page 721, right-hand column, paragraph 3; compounds 20, 28 | 1-28 |
| Y | WO 97/25324 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; TREIBER, HANS-JOERG; BLANK, STEFAN; STARCK, D) 17 July 1997 (1997-07-17) Examples | 1-28 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2005

Date of mailing of the international search report

09/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, T

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | HACKLING A E ET AL: "DOPAMINE D3 RECEPTOR LIGANDS WITH ANTAGONIST PROPERTIES" CHEMBIOCHEM - A EUROPEAN JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY, WILEY VCH, WEINHEIM, DE, vol. 3, no. 10, 4 October 2002 (2002-10-04), pages 946-961, XP001154341 ISSN: 1439-4227 page 955, right-hand column, paragraph 3 - page 958, right-hand column, paragraph 1 ----- | 1-28 |
| A | WO 00/76981 A (NEUROGEN CORPORATION; ZHAO, HE; THURKAUF, ANDREW) 21 December 2000 (2000-12-21) the whole document ----- | 1-28 |
| A | LEOPOLDO M ET AL: "Structure-affinity relationship study on N-'4-(4-arylpiperazin-1-yl)b utyl!arylcarboxamides as potent and selective dopamine D3 receptor ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 45, no. 26, 22 November 2002 (2002-11-22), pages 5727-5735, XP002256410 ISSN: 0022-2623 page 5728, left-hand column page 5731, left-hand column, paragraph 2 ----- | 1-28 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014118

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9725324 | A | 17-07-1997 | DE 19600934 A1 | 17-07-1997 |
| | | | AT 273301 T | 15-08-2004 |
| | | | AU 717726 B2 | 30-03-2000 |
| | | | AU 1440797 A | 01-08-1997 |
| | | | BG 64098 B1 | 31-12-2003 |
| | | | BG 102616 A | 30-04-1999 |
| | | | CA 2241787 A1 | 17-07-1997 |
| | | | CN 1348956 A ,C | 15-05-2002 |
| | | | CN 1212692 A ,C | 31-03-1999 |
| | | | CZ 9802159 A3 | 12-05-1999 |
| | | | DE 59711847 D1 | 16-09-2004 |
| | | | WO 9725324 A1 | 17-07-1997 |
| | | | EP 0877744 A1 | 18-11-1998 |
| | | | ES 2225947 T3 | 16-03-2005 |
| | | | HR 970021 A1 | 30-04-1998 |
| | | | HU 9901590 A2 | 30-08-1999 |
| | | | IL 125076 A | 20-05-2001 |
| | | | JP 2000505072 T | 25-04-2000 |
| | | | NO 983187 A | 09-09-1998 |
| | | | NZ 326332 A | 29-04-1999 |
| | | | PL 327692 A1 | 21-12-1998 |
| | | | SK 94198 A3 | 10-03-1999 |
| | | | TR 9801302 T2 | 23-11-1998 |
| | | | TW 475929 B | 11-02-2002 |
| | | | US 6214822 B1 | 10-04-2001 |
| | | | US 6352981 B1 | 05-03-2002 |
| | | | ZA 9700209 A | 10-07-1998 |
| WO 0076981 | A | 21-12-2000 | AU 5877500 A | 02-01-2001 |
| | | | WO 0076981 A1 | 21-12-2000 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D403/12 C07D401/12 C07D223/16 A61K31/55 A61P13/12
A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y | ORJALES A ET AL: "New 3-benzisothiazolyl and 3-benzisoxazolylpiperazine derivatives with atypical antipsychotic binding profile" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 37, Nr. 9, September 2002 (2002-09), Seiten 721-730, XP004383155 ISSN: 0223-5234 Seite 721, rechte Spalte, Absatz 3; Verbindungen 20, 28 | 1-28 |
| Y | WO 97/25324 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; TREIBER, HANS-JOERG; BLANK, STEFAN; STARCK, D) 17. Juli 1997 (1997-07-17) Examples ----- -/-- | 1-28 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | HACKLING A E ET AL: "DOPAMINE D3 RECEPTOR LIGANDS WITH ANTAGONIST PROPERTIES" CHEMBIOCHEM - A EUROPEAN JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY, WILEY VCH, WEINHEIM, DE, Bd. 3, Nr. 10, 4. Oktober 2002 (2002-10-04), Seiten 946-961, XP001154341 ISSN: 1439-4227 Seite 955, rechte Spalte, Absatz 3 - Seite 958, rechte Spalte, Absatz 1 ----- | 1-28 |
| A | WO 00/76981 A (NEUROGEN CORPORATION; ZHAO, HE; THURKAUF, ANDREW) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) das ganze Dokument ----- | 1-28 |
| A | LEOPOLDO M ET AL: "Structure-affinity relationship study on N-[4-(4-arylpiperazin-1-yl)b utyl]arylcaboxamides as potent and selective dopamine D3 receptor ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 45, Nr. 26, 22. November 2002 (2002-11-22), Seiten 5727-5735, XP002256410 ISSN: 0022-2623 Seite 5728, linke Spalte Seite 5731, linke Spalte, Absatz 2 ----- | 1-28 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffnen

gen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014118

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| WO 9725324 | A | 17-07-1997 | DE | 19600934 A1 | 17-07-1997 |
| | | | AT | 273301 T | 15-08-2004 |
| | | | AU | 717726 B2 | 30-03-2000 |
| | | | AU | 1440797 A | 01-08-1997 |
| | | | BG | 64098 B1 | 31-12-2003 |
| | | | BG | 102616 A | 30-04-1999 |
| | | | CA | 2241787 A1 | 17-07-1997 |
| | | | CN | 1348956 A ,C | 15-05-2002 |
| | | | CN | 1212692 A ,C | 31-03-1999 |
| | | | CZ | 9802159 A3 | 12-05-1999 |
| | | | DE | 59711847 D1 | 16-09-2004 |
| | | | WO | 9725324 A1 | 17-07-1997 |
| | | | EP | 0877744 A1 | 18-11-1998 |
| | | | ES | 2225947 T3 | 16-03-2005 |
| | | | HR | 970021 A1 | 30-04-1998 |
| | | | HU | 9901590 A2 | 30-08-1999 |
| | | | IL | 125076 A | 20-05-2001 |
| | | | JP | 2000505072 T | 25-04-2000 |
| | | | NO | 983187 A | 09-09-1998 |
| | | | NZ | 326332 A | 29-04-1999 |
| | | | PL | 327692 A1 | 21-12-1998 |
| | | | SK | 94198 A3 | 10-03-1999 |
| | | | TR | 9801302 T2 | 23-11-1998 |
| | | | TW | 475929 B | 11-02-2002 |
| | | | US | 6214822 B1 | 10-04-2001 |
| | | | US | 6352981 B1 | 05-03-2002 |
| | | | ZA | 9700209 A | 10-07-1998 |
| WO 0076981 | A | 21-12-2000 | AU | 5877500 A | 02-01-2001 |
| | | | WO | 0076981 A1 | 21-12-2000 |